



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101080224 B

(45) 授权公告日 2011.03.30

(21) 申请号 200580043505.5

A61K 31/44 (2006.01)

(22) 申请日 2005.11.16

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

US 20040209850 A, 2004.10.21, 全文.

60/628,646 2004.11.16 US

US 4530844 A, 1985.07.23, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

CN 1468859 A, 2004.01.21, 全文.

2007.06.18

审查员 杜文华

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/041608 2005.11.16

(87) PCT申请的公布数据

W02006/055672 EN 2006.05.26

(73) 专利权人 利默里克神经科学股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 W·罗宾斯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 范征

(51) Int. Cl.

A61K 31/335 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 58 页 附图 17 页

(54) 发明名称

治疗疼痛的组合物及其应用

(57) 摘要

描述了调节物质的中枢神经系统和 / 或胎儿作用的方法和组合物。所述方法和组合物由于调节流出转运体活性而增加药物和其它化合物从生理区室流出并进入外部环境。具体地说, 本文所述方法和组合物能够增加血脑、血 - CSF 和胎盘 - 母体屏障的流出转运体活性, 从而增加药物和其它化合物从生理区室, 包括中枢神经系统和胎儿区室流出的量。

1. 一种包含治疗剂和血脑屏障转运蛋白调节剂的组合物,其中,当给予动物所述组合物时,所述治疗剂存在的量足以产生治疗作用,而与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的 CNS 作用相比,所述 BBB 转运蛋白调节剂存在的量足以将所述治疗剂的中枢神经系统作用平均降低至少 10%,其中,所述治疗剂选自曲马多、羟考酮、美沙酮或加巴喷丁;所述血脑屏障转运蛋白调节剂是槲皮素。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,所述 BBB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

3. 如权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,所述 CNS 作用选自:困倦、注意力不集中、性功能障碍、睡眠障碍、习惯化、依赖性、情绪变化、呼吸抑制、恶心、呕吐、头晕、记忆缺陷、神经元功能障碍、神经元死亡、视觉障碍、精神活动受损、耐受、成瘾、幻觉、嗜睡、肌阵挛反射、内分泌病以及它们的组合。

4. 如权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,当给予动物所述组合物时,与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的治疗作用相比,所述治疗剂的治疗作用平均增加至少 10%。

5. 一种包含如权利要求 1 所述的组合物和药学上可接受的辅料的药物组合物。

6. 如权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,所述治疗剂与所述 BBB 转运蛋白调节剂的摩尔比为 0.001 : 1 到 10 : 1。

7. 如权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,所述治疗剂存在的量为 1-1000mg,所述 BBB 转运蛋白调节剂存在的量为 10-1000mg。

8. 一种包括如权利要求 1 所述的组合物以及该组合物的使用说明的试剂盒。

9. 如权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,所述治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂存在于单个容器中。

10. 如权利要求 1 所述的组合物,其特征在于,所述治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂混合在组合物中。

11. 如权利要求 1 所述的组合物在制备降低或消除治疗病症的治疗剂的中枢神经系统作用中的应用。

12. 如权利要求 11 所述的应用,其特征在于,所述调节剂降低或消除治疗剂的多种 CNS 作用。

13. 如权利要求 11 所述的应用,其特征在于,组合物中所述治疗剂存在的量足以产生治疗作用,而组合物中所述 BBB 转运蛋白调节剂存在的量足以降低治疗剂的中枢神经系统作用。

14. 如权利要求 11 所述的应用,其特征在于,所述治疗剂存在的量足以产生治疗作用,并且与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的作用相比,所述 BBB 转运蛋白调节剂存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统作用平均降低至少 5%。

15. 如权利要求 11 所述的应用,其特征在于,所述药物是口服剂型。

16. 如权利要求 11 所述的应用,其特征在于,所述药物是经皮剂型。

17. 如权利要求 11 所述的应用,其特征在于,所述动物是哺乳动物。

18. 如权利要求 11 所述的应用,其特征在于,所述动物是人。

19. 如权利要求 11 所述的应用,其特征在于,所述病症选自:心脏、循环、脂蛋白代谢、止血或血栓形成、呼吸系统、肾、胃肠道、内分泌系统、生殖系统和造血系统的疾病。

20. 如权利要求 11 所述的应用,其特征在于,治疗剂的量与 BBB 转运蛋白调节剂的量的

摩尔比为 0.001 : 1 到 10 : 1。

21. BBB 转运蛋白调节剂在制备在人体中逆转试剂的中枢神经系统作用的药物中的应用,其中所述 BBB 转运蛋白调节剂是槲皮素。

22. 如权利要求 21 所述的应用,其特征在于,所述人体继续经历所述试剂的外周作用。

23. 一种包含镇痛药、血脑屏障转运蛋白活化剂和药学上可接受的辅料的药物组合物,其中,所述镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,并且所述 BBB 转运蛋白活化剂存在的量足以降低所述镇痛药的中枢神经系统作用,其中所述镇痛药选自:羟考酮、加巴喷丁、美沙酮、曲马多;所述血脑屏障转运蛋白活化剂是槲皮素。

24. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述 BBB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

25. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述作用选自:困倦、注意力不集中、性功能障碍、睡眠障碍、习惯化、依赖性、情绪变化、呼吸抑制、恶心、呕吐、头晕、记忆缺陷、神经元功能障碍、神经元死亡、视觉障碍、精神活动受损、耐受、成瘾、幻觉、嗜睡、肌阵挛反射、内分泌病以及它们的组合。

26. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,当给予动物所述组合物时,与没有 BBB 转运蛋白活化剂时的治疗作用相比,所述镇痛药的治疗作用增加至少 10%。

27. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述羟考酮和槲皮素存在的摩尔比为 0.002 : 1 到 0.1 : 1。

28. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述羟考酮存在 5-160mg,所述槲皮素存在 10-500mg。

29. 如权利要求 28 所述的组合物,其特征在于,所述羟考酮存在 80mg,所述槲皮素存在 500mg。

30. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述加巴喷丁和槲皮素存在的摩尔比为 0.2 : 1 到 6 : 1。

31. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述加巴喷丁存在 100-800mg,所述槲皮素存在 50-5000mg。

32. 如权利要求 31 所述的组合物,其特征在于,所述加巴喷丁存在 300mg,所述槲皮素存在 150mg。

33. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述镇痛药和所述 BBB 转运蛋白活化剂存在的摩尔比为 0.001 : 1 到 10 : 1。

34. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述镇痛药和所述 BBB 转运蛋白活化剂存在的摩尔比为 0.001 : 1 到 10 : 1。

35. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述镇痛药存在 0.001-500mg,所述 BBB 转运蛋白活化剂存在 10-1000mg。

36. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述中枢神经系统作用包括选自下组的作用:困倦、注意力不集中、性功能障碍、睡眠障碍、习惯化、依赖性、情绪变化、呼吸抑制、恶心、呕吐、头晕、记忆缺陷、神经元功能障碍、神经元死亡、视觉障碍、精神活动受损、耐受、成瘾、幻觉、嗜睡、肌阵挛反射、内分泌病以及它们的组合。

37. 如权利要求 23 所述的组合物,其特征在于,所述镇痛药和所述 BBB 转运蛋白活化剂是混合的。

38. 如权利要求 23 所述的组合物在制备用于治疗动物疼痛的药物中的应用。

39. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,BBB 转运蛋白活化剂的量足以基本消除所述镇痛药的中枢神经系统作用。

40. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,所述组合物中镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,所述组合物中 BBB 转运蛋白活化剂存在的量足以降低镇痛药的中枢神经系统作用。

41. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,所述治疗剂存在的量足以产生镇痛作用,而与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的副作用相比,所述 BBB 转运蛋白调节剂存在的量足以将镇痛药的 CNS 作用平均降低至少 10%。

42. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,给予一定量足以产生镇痛作用的镇痛药,所述的量与不给予 BBB 转运蛋白活化剂时足以产生镇痛作用的量不同。

43. 如权利要求 42 所述的应用,其特征在于,所述镇痛药的给予量比不给予 BBB 转运蛋白活化剂时足以产生镇痛作用的量要低。

44. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,所述药物是口服剂型。

45. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,所述药物是经皮剂型。

46. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,所述疼痛动物患有慢性疼痛。

47. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,所述动物是哺乳动物。

48. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,所述动物是人。

49. 如权利要求 38 所述的应用,其特征在于,所述镇痛药的量与所述 BBB 转运蛋白调节剂的量的摩尔比为 0.001 : 1 到 10 : 1。

50. 如权利要求 23 所述的组合物在制备用于控制动物慢性疼痛的药物中的应用。

51. 如权利要求 50 所述的应用,其特征在于,所述动物是哺乳动物。

52. 如权利要求 51 所述的应用,其特征在于,所述动物是人。

53. 如权利要求 52 所述的应用,其特征在于,所述 BBB 转运蛋白调节剂的量足以降低缓解疼痛所需的镇痛药的量。

治疗疼痛的组合物及其应用

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求 2004 年 11 月 16 日提交的美国临时申请第 60/628,646 号的优先权,该申请的全部内容通过引用包括在此。

[0003] 发明背景

[0004] 虽然解剖学血屏障结构,例如血脑屏障 (BBB) 和胎盘起着分离中枢神经系统和全身血液循环的阻滞作用,但药物如麻醉剂常常能够穿过屏障导致全身副作用而不是所需的局部作用。此外,疾病状态和治疗可损伤 BBB 和胎盘屏障,导致不希望的试剂穿过屏障,对脑结构或胎儿发育造成不良影响。因此,该领域需要开发能够阻滞不希望的试剂进入中枢神经系统和 / 或胎盘的方法和调节剂。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供了使用 BBB 转运蛋白调节剂的方法、组合物和试剂盒,(例如)以降低或消除治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用。

[0007] 一方面,本发明提供了包含 BBB 转运蛋白调节剂的组合物。在该方面的一些实施方式中,本发明提供一种包含治疗剂和血脑屏障 (BBB) 转运蛋白调节剂的组合物,其中,当将该组合物给予动物时,所述治疗剂存在的量足以产生治疗作用,而所述 BBB 转运蛋白调节剂存在的量足以降低治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的 CNS 作用相比,平均降低至少约 10%。在该方面的一些实施方式中, BBB 转运蛋白包括 ABC 转运蛋白。在该组合物的一些实施方式中,组合物中的 BBB 转运蛋白调节剂包括 BBB 转运蛋白活化剂。在一些实施方式中,组合物中的 BBB 转运蛋白调节剂包括 P-gP 的调节剂。在一些实施方式中,组合物中的 BBB 转运蛋白调节剂包括多酚。在本发明的一些实施方式中,多酚包括黄酮类。在一些实施方式中,多酚包括: 槲皮素、异槲皮素、黄酮 (flavon)、白杨黄素、芹菜甙元 (apigenin)、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素和表儿茶素。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素。

[0008] 在本发明组合物的一些实施方式中, CNS 作用包括:困倦、注意力不集中、性功能障碍、睡眠障碍、习惯化、依赖性、情绪变化、呼吸抑制、恶心、呕吐、头晕、记忆缺陷、神经元功能障碍、神经元死亡、视觉障碍、精神活动受损、耐受、成瘾、幻觉、嗜睡、肌阵挛反射、内分泌病或它们的组合。在本发明组合物的一些实施方式中,治疗剂包括:抗高血压药、血管扩张剂、巴比妥酸盐、膜稳定剂、心脏稳定剂、糖皮质激素或抗感染药。在一些实施方式中,治疗剂包括抗高血压剂。在本发明的一些实施方式中,当将组合物给予动物时,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用平均增加至少约 10%。

[0009] 在本发明组合物的一些实施方式中,药物组合物包含本发明组合物和药学上可接受的辅料。在组合物的一些实施方式中,治疗剂与 BBB 转运蛋白调节剂的摩尔比约为 0.001:1 到 10:1。在组合物的一些实施方式中,治疗剂存在的量约为 1-1000mg, BBB 转运蛋白调节剂存在的量约为 10-1000mg。在本发明的一些实施方式中,试剂盒包含本发明组合物和组合物的使用说明。在本发明组合物的一些实施方式中,治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂

存在于单一容器中。在一些实施方式中,治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂混合在组合物中。

[0010] 另一方面,本发明提供了使用 BBB 转运蛋白活化剂的方法。在该方面的一些实施方式中,本发明提供通过给予患病动物有效量的治疗剂和一定量足以降低或消除治疗剂的中枢神经系统作用的 BBB 转运蛋白活化剂来治疗疾病的方法。在一些实施方式中,活化剂降低或消除治疗剂的多种 CNS 作用。在本发明方法的一些实施方式中,治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂是并行给予的。在一些实施方式中,治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂以单一组合物的形式给予。在一些实施方式中,治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂混合在组合物中。

[0011] 在本发明方法的一些实施方式中,其中治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂以单一组合物的形式给予,组合物中治疗剂存在的量足以产生治疗作用,而组合物中 BBB 转运蛋白活化剂存在的量足以降低治疗剂的中枢神经系统作用。在本发明方法的一些实施方式中,治疗剂存在的量足以产生治疗作用,而与没有 BBB 转运蛋白活化剂相比,BBB 转运蛋白活化剂存在的量足以降低治疗剂的中枢神经系统作用平均至少约 10%。在一些实施方式中,给药是口服给予。在一些实施方式中,给药是经皮给予。在一些实施方式中,动物是哺乳动物。在一些实施方式中,动物是人。

[0012] 在本发明方法的一些实施方式中,BBB 转运蛋白调节剂包括 P-gP 的活化剂。在一些实施方式中,BBB 转运蛋白调节剂包括多酚。在一些实施方式中,多酚包括黄酮类。在本发明的一些实施方式中,多酚包括:槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,黄酮类包括槲皮素。在本发明的一些实施方式中,治疗剂包括:抗高血压药、血管扩张剂、巴比妥酸盐、膜稳定剂、心脏稳定剂、糖皮质激素或抗感染药。

[0013] 在本发明方法的一些实施方式中,患病个体患有包括心脏、循环、脂蛋白代谢、止血或血栓形成、呼吸系统、肾、胃肠道、内分泌系统、生殖系统或造血系统的疾病。在一些实施方式中,每天给予治疗剂约 1-6 次,每天给予 BBB 转运蛋白活化剂约 1-6 次,给予治疗剂或 BBB 转运蛋白活化剂持续不到约 7 天。在一些实施方式中,给药持续约 6 天以上。在一些实施方式中,给予的治疗剂的量与给予的 BBB 转运蛋白调节剂的量的摩尔比约为 0.001:1 到约 10:1。

[0014] 又一方面,本发明提供了使用 BBB 转运蛋白调节剂的方法。在该方面的一些实施方式中,本发明提供了通过给予人体一定量足以部分或完全逆转试剂中枢神经系统作用的 BBB 转运蛋白调节剂,在人体中逆转试剂的中枢神经系统作用的方法,其中,人体接受一定量足以产生中枢神经系统作用的试剂。在一些实施方式中,试剂包括全身麻醉剂。在一些实施方式中,人体持续经受试剂的外周作用。在一些实施方式中,BBB 转运蛋白调节剂包括多酚。

[0015] 一方面,本发明提供了包含 BBB 转运蛋白活化剂的组合物。在该方面的一些实施方式中,本发明提供了包含镇痛药和血脑屏障 (BBB) 转运蛋白活化剂以及药学上可接受的辅料的药物组合物,其中,所述镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,所述 BBB 转运蛋白活化剂存在的量足以降低镇痛药的中枢神经系统 (CNS) 作用。

[0016] 在本发明组合物的一些实施方式中,BBB 转运蛋白包括 ABC 转运蛋白。在一些实施方式中,CNS 作用包括:困倦、注意力不集中、性功能障碍、睡眠障碍、习惯化、依赖性、情绪变化、呼吸抑制、恶心、呕吐、头晕、记忆缺陷、神经元功能障碍、神经元死亡、视觉障碍、精

神活动受损、耐受、成瘾、幻觉、嗜睡、肌阵挛反射、内分泌病或它们的组合。在本发明的一些实施方式中,当给予动物组合物时,与没有 BBB 转运蛋白活化剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用增加至少约 5%。在一些实施方式中,ABC 转运蛋白包括 P-gP。

[0017] 在本发明组合物的一些实施方式中,镇痛药包括:羟考酮、加巴喷丁、普加巴林(pregabalin)、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮(hydromorphone)、左啡诺(levorphenol)、吗啡、美沙酮、曲马多、托吡酯、二乙酰吗啡、可待因、奥氮平、氢化可的松、泼尼松、舒芬太尼、阿华吩坦尼(alfentanil)、卡马西平、拉莫三嗪、多塞平或氟哌啶醇。在一些实施方式中,镇痛药包括羟考酮或加巴喷丁。在一些实施方式中,镇痛药是羟考酮。在一些实施方式中,镇痛药是加巴喷丁。在本发明的一些实施方式中,BBB 转运蛋白活化剂包括多酚。在一些实施方式中,BBB 转运蛋白活化剂包括黄酮类。在一些实施方式中,BBB 转运蛋白活化剂包括:槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,BBB 转运蛋白活化剂是槲皮素。

[0018] 在本发明组合物的一些实施方式中,镇痛药包括羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢化吗啡(hydromorphone)、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多和托吡酯。在一些实施方式中,镇痛药包括羟考酮或加巴喷丁。在一些实施方式中,镇痛药是羟考酮。在一些实施方式中,镇痛药是加巴喷丁。在一些实施方式中,当 BBB 转运蛋白活化剂是槲皮素时,镇痛药包括羟考酮或加巴喷丁。在一些实施方式中,镇痛药是羟考酮。在本发明的一些实施方式中,羟考酮和槲皮素存在的摩尔比约为 0.002:1 到 0.1:1。在一些实施方式中,羟考酮存在约 5-160mg,槲皮素存在约 10-500mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 80mg,槲皮素存在约 500mg。在本发明的一些实施方式中,组合物还包含药学上可接受的辅料。

[0019] 在本发明组合物的一些实施方式中,镇痛药是加巴喷丁。在一些实施方式中,加巴喷丁和槲皮素存在的摩尔比约为 0.2:1 到约 6:1。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100-800mg,槲皮素存在约 50-5000mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 150mg。在本发明的一些实施方式中,组合物还包含药学上可接受的辅料。在本发明组合物的一些实施方式中,镇痛药和 BBB 转运蛋白活化剂存在的摩尔比约为 0.001:1 到约 10:1。在一些实施方式中,镇痛药和 BBB 转运蛋白活化剂存在的摩尔比约为 0.001:1 到约 10:1。在一些实施方式中,镇痛药存在约 0.001-500mg,BBB 转运蛋白存在约 10-1000mg。在本发明的一些实施方式中,组合物还包含药学上可接受的辅料。

[0020] 在本发明组合物的一些实施方式中,中枢神经系统作用包括:困倦、注意力不集中、性功能障碍、睡眠障碍、习惯化、依赖性、情绪变化、呼吸抑制、恶心、呕吐、头晕、记忆缺陷、神经元功能障碍、神经元死亡、视觉障碍、精神活动受损、耐受、成瘾、幻觉、嗜睡、肌阵挛反射、内分泌病或它们的组合。在组合物的一些实施方式中,镇痛药和 BBB 转运蛋白活化剂是混合的。

[0021] 另一方面,本发明提供了使用 BBB 转运蛋白活化剂的方法。在该方面的一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛动物有效量的镇痛药和一定量足以降低镇痛药的中枢神经系统作用的 BBB 转运蛋白活化剂来治疗动物疼痛的方法。在本发明方法的一些实施方式中,给予 BBB 转运蛋白活化剂的量足以基本消除镇痛化合物的中枢神经系统作用。在一些实施方式中,镇痛药和 BBB 转运蛋白活化剂是并行给予的。在一些实施方式中,镇痛化合

物和 BBB 转运蛋白活化剂混合在单一组合物中给予。在一些实施方式中,组合物中镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而组合物中 BBB 转运蛋白活化剂存在的量足以降低镇痛药的中枢神经系统作用。

[0022] 在本发明方法的一些实施方式中,治疗剂存在的量足以产生治疗作用,而与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的副作用相比, BBB 转运蛋白调节剂存在的量足以降低治疗剂的 CNS 作用平均至少约 10%。在一些实施方式中,给予的镇痛药的量足以产生镇痛作用,该给药量不同于不给予 BBB 转运蛋白调节剂时足以产生镇痛作用的量。在一些实施方式中,镇痛药的给药量比不给予 BBB 转运蛋白调节剂时足以产生镇痛作用的量要低。在一些实施方式中,给药是口服给予。在一些实施方式中,给药是经皮给予。在一些实施方式中,疼痛动物患有慢性疼痛。在一些实施方式中,动物是哺乳动物。在一些实施方式中,动物是人。

[0023] 在本发明方法的一些实施方式中, BBB 转运蛋白调节剂包括 P-gP 的活化剂。在本发明的一些实施方式中, BBB 转运蛋白活化剂包括多酚。在一些实施方式中,多酚是黄酮类。在一些实施方式中,黄酮类包括:槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素。在一些实施方式中,镇痛药包括:羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢化吗啡、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多或托吡酯。在一些实施方式中,镇痛药包括羟考酮或加巴喷丁。在一些实施方式中,镇痛药是羟考酮。在一些实施方式中,镇痛药是加巴喷丁。

[0024] 在本发明的一些实施方式中,其中黄酮类是槲皮素,镇痛药包括:羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢化吗啡、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多或托吡酯。在一些实施方式中,镇痛药包括羟考酮或加巴喷丁。在一些实施方式中,镇痛药是羟考酮。在一些实施方式中,镇痛药是加巴喷丁。在一些实施方式中,一起给予镇痛药和 BBB 转运蛋白活化剂约每天 1 次到约每天 6 次。在一些实施方式中,给药持续少于约 7 天。在一些实施方式中,给药持续多于约 6 天。在一些实施方式中,本发明方法还包括给予疼痛动物另一种治疗剂。在一些实施方式中,所述另一种治疗剂包括:止恶心药、安非他明、抗焦虑剂或安眠药。在本发明的一些实施方式中,给予的镇痛药的量与给予的 BBB 转运蛋白调节剂的量的摩尔比约为 0.001:1 到约 10:1。

[0025] 又一方面,本发明提供了方法,该方法包括并行给予 BBB 转运蛋白调节剂和镇痛药。在该方面的一些实施方式中,本发明提供了通过并行给予患有慢性疼痛的动物有效量的镇痛药和一定量在动物中足以防止或延迟发生镇痛药耐受的 BBB 转运蛋白调节剂以在动物中控制慢性疼痛的方法。在本发明方法的一些实施方式中,动物是哺乳动物。在一些实施方式中,动物是人。在一些实施方式中, BBB 转运蛋白调节剂的量足以降低缓解疼痛所需的镇痛药的量。在一些实施方式中,镇痛药包括:羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢化吗啡、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多或托吡酯。在一些实施方式中,镇痛药是羟考酮。在一些实施方式中,镇痛药是加巴喷丁。在本发明的一些实施方式中, BBB 转运蛋白调节剂包括多酚。在一些实施方式中,多酚包括黄酮类。在一些实施方式中,黄酮类包括:槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根

皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素。在一些实施方式中,镇痛药和 BBB 转运蛋白调节剂以单一组合物混合成分的形式并行给予。

[0026] 本发明的另一方面是鉴定转运调节剂的方法。存在或不存在试验化合物时,将药物给予合适的动物模型并测定生物样品中的药物浓度。如果存在试验化合物的情况下,生物样品中的药物浓度较低,则鉴定试验化合物是转运调节剂。在一些实施方式中,生物样品可以是心室内样品、羊水、绒毛膜样品或脑实质样品。而且,动物模型可以是啮齿动物如小鼠或大鼠,或灵长类动物,马、狗、绵羊、山羊、兔或鸡。在其它实施方式中,动物模型具有血脑和 / 或胎盘转运体的突变形式。

[0027] 本发明的另一方面是通过选择性增加药物或化合物从生理区室向外部环境的流出量而从生理区室排除药物或化合物的方法,该方法包括并行给予患者有效量的生理区室进入调节剂与有效量的药物或化合物。在一个实施方式中,生理区室是中枢神经系统。在另一个实施方式中,生理区室是胎儿区室。

[0028] 从以下详细描述,本文所述方法和组合物的其它目的、特征和优点将显而易见。然而,应理解,虽然指出了具体的实施方式,但这些详细描述和具体例子仅仅是示例性的,正如本领域技术人员由此详细说明将明白本发明精神和范围内的各种改变和改进形式。

[0029] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请通过引用包括在此,正如各个出版物或专利申请分别具体和独立地通过引用包括在此。

[0030] 附图简要说明

[0031] 在所附权利要求书中详细描述了本发明的新颖性特征。通过参考以下利用了本发明原理的示例性实施方式和附图中提出的详细说明,可更好地理解本发明的特征和优点,其中,

[0032] 图 1 是血脑屏障和血 -CSF 屏障的示意图。

[0033] 图 2 是血脑屏障中一部分分子转运体的示意图。

[0034] 图 3 是胎盘循环的示意图。

[0035] 图 4 是本文所述方法和组合物一个实施方式的示意图。

[0036] 图 5 显示患者睡眠改善。

[0037] 图 6 显示患者注意力改善。

[0038] 图 7 显示患者最近 24 小时内最严重疼痛的改善。

[0039] 图 8 显示患者被询问时疼痛的改善。

[0040] 图 9 显示阿片使用者在最近 24 小时内最严重疼痛的改善。

[0041] 图 10 显示阿片使用者被询问时疼痛的改善。

[0042] 图 11 显示阿片使用者在最近 24 小时内最严重疼痛改变 a%。

[0043] 图 12 显示阿片使用者被询问时疼痛改变 a%。

[0044] 图 13 描绘了在没有基线药物的患者以及仅给予槲皮素、槲皮素和 Vicodin 和仅 Vicodin 的患者中最近 24 小时内的最严重疼痛。

[0045] 图 14 描绘了在没有基线药物的患者以及仅给予槲皮素、槲皮素和 Vicodin 和仅 Vicodin 的患者中询问当时的疼痛。

[0046] 图 15 描绘了对所有阿片类或 MSD(膜稳定药物)和调节剂(Q)患者的整体评价,表明疼痛总体改善。

[0047] 图 16 描绘了在所有摄取镇痛药和槲皮素的患者中最严重疼痛、当时疼痛、睡眠和注意力平均值的变化。

[0048] 图 17 显示了透过血脑屏障的主动流入和流出机制。

[0049] 发明详述

[0050] 现在将详细参考尤其优选的本发明实施方式。优选实施方式的例子在以下实施例部分中显示。

[0051] 除非另有说明，本文所用所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的相同的涵义。本文涉及的所有专利和出版物通过引用包括在此。

[0052] I. 介绍

[0053] 本发明提供了使用降低或消除一种或多种物质的中枢神经系统 (CNS) 和 / 或胎儿作用的组合物和方法。在一些实施方式中，本发明提供了联合使用治疗剂和能够降低或消除该治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 和 / 或胎儿作用的试剂的组合物和方法。典型地，降低 CNS 作用的试剂是血脑屏障 (BBB) 或胎盘屏障转运蛋白的调节剂。术语“BBB 转运蛋白调节剂”和“BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂”在这里可互换使用。当需要降低或消除物质如治疗剂在中枢神经系统 (CNS) 或胎儿发育中的一种或多种作用时，本发明方法和组合物可用于治疗需要治疗的动物。在进一步使用治疗剂的实施方式中，当需要降低或消除治疗剂在中枢神经系统 (CNS) 或胎儿发育中的一种或多种作用同时保持或提高治疗剂的一种或多种治疗作用（例如外周作用）时，本发明方法和组合物可用于治疗需要治疗的动物。

[0054] 在本发明的一些实施方式中，治疗剂是镇痛药，例如阿片或非阿片类镇痛药。在本发明的一些实施方式中，治疗剂是非镇痛药。导致治疗剂 CNS 作用降低的试剂，例如 BBB 或胎盘屏障转运蛋白调节剂可以是蛋白活化剂或抑制剂。调节作用可以是剂量依赖性的，例如一些调节剂在一种剂量范围时用作活化剂而在另一种剂量范围时为抑制剂。在一些实施方式中，以主要用作活化剂的剂量使用 BBB 或胎盘屏障转运蛋白的调节剂。

[0055] 典型地，使用 BBB 或胎盘屏障转运蛋白调节剂如活化剂可降低治疗剂的一种或多种 CNS 和 / 或胎儿作用。试剂的治疗作用可降低、保持不变、或增加；然而，在优选的实施方式中，若治疗作用降低，它不会像 CNS 或胎儿作用降低得那么多。应理解，给定的治疗剂可具有一种以上的治疗作用和 / 或一种或多种 CNS 或胎儿作用，根据所检测的作用，治疗比例（在这种情况下，所需作用的变化与不希望作用的变化比例）可变化。然而，治疗剂的至少一种治疗作用降低的水平低于治疗剂的至少一种 CNS 作用降低的水平。

[0056] 此外，在一些实施方式中，联合使用 BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂可提高试剂的一种或多种治疗作用，同时降低或基本消除治疗剂的一种或多种 CNS 作用。例如，在一些实施方式中，提高了镇痛药的镇痛作用，同时降低或基本消除了药物的一种或多种 CNS 作用。

[0057] 不受理论的限制，只是可能机制的一个例子，认为本发明方法和组合物通过降低或消除 CNS（例如脑）和 / 或胎儿区室中治疗剂的浓度，同时保持或者甚至是增加外周中药物的有效浓度而起作用。因此，至少部分地通过外周机制起作用的药物保留一些或全部活性，或者甚至显示提高的治疗活性，同时降低或消除了 CNS 和 / 或胎儿作用。

[0058] 应理解，治疗剂的治疗作用和 / 或 CNS 作用部分或全部由治疗剂的一种或多种代谢物所介导，本发明方法和组合物还囊括以下 BBB 或胎盘转运蛋白调节剂：即，能够降低或消除治疗剂和 / 或产生 CNS 作用的治疗剂的一种或多种活性代谢物的 CNS 或胎儿浓度，同

时保留或增加治疗剂和 / 或产生治疗作用的一种或多种代谢物的外周浓度的 BBB 或胎盘转运蛋白调节剂。此外, BBB 或胎盘转运调节剂本身可代谢形成对一种或多种 BBB 转运调节剂具有不同调节活性的代谢物, 这些代谢物也包括在本发明的组合物和方法内。

[0059] 因此, 本发明一些实施方式提供了包含治疗剂和血脑屏障 (BBB) 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂的组合物, 其中, 当将组合物给予动物时, 所述治疗剂存在的量足以产生治疗作用, 而与没有 BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂的中枢神经系统 (CNS) 作用相比, 所述 BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂存在的量足以降低治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用。CNS 作用的降低是可检测的。在一些实施方式中, BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂是 BBB 和 / 或胎盘转运蛋白活化剂。在一些实施方式中, BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂是 ATP 结合盒 (ABC) 转运蛋白的调节剂。在一些实施方式中, BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂是 P- 糖蛋白 (P-gP) 的调节剂。

[0060] 在一些实施方式中, 本发明组合物包含一种或一种以上治疗剂以及一种或一种以上 BBB 转运蛋白调节剂。一种或多种治疗剂可具有希望能够降低的一种或多种 CNS 作用。

[0061] 可以适合给予动物的任何合适的形式制备本发明组合物。在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物。

[0062] 在一些实施方式中, 本发明提供了适合口服给予的组合物。在一些实施方式中, 组合物适合经皮给予。在一些实施方式中, 组合物适合通过常规注射途径, 例如静脉内、皮下、肌肉或腹膜内注射给予。适合其它给药途径的组合物也包括在本发明内, 如本文所述。

[0063] 本发明中使用的 BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂包括任何合适的 BBB 和 / 或胎盘转运调节剂。在一些实施方式中, BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂是一种或多种多酚。在一些实施方式中, BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂是一种或多种黄酮类。在一些实施方式中, BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂是槲皮素。

[0064] 本发明中使用的治疗剂包括任何合适的试剂, 这些试剂可产生希望能够降低或消除的 CNS 和 / 或胎儿作用, 同时保留或提高了试剂的治疗作用。在一些实施方式中, 治疗剂是镇痛药。在一些情况下, 希望产生例如 CNS 作用的作用而在另一些情况下不希望产生。例如, 一些镇痛药还可产生镇静作用。在一些情况下, 这种镇静作用是希望的。例如, 在末期患者中使用镇痛药, 其主要目的是改善剩余生命质量, 除镇痛外还希望产生一定程度的镇静作用。然而, 常常希望降低疼痛而不改变情绪或注意力, 或者情绪或注意力变化最小。例如, 在健康状况良好的慢性难治性疼痛患者中, 常常希望最大程度缓解疼痛而镇静作用或对注意力的影响最小。在后一种情况下, 宜降低或消除 CNS 镇静作用同时保留药物的镇痛作用。本发明包括滴定治疗剂剂量与 BBB 和 / 或胎盘转运蛋白调节剂剂量的组合, 以使治疗作用与 CNS 作用的比例最佳。因此, 在一些实施方式中, 降低而非消除治疗剂的一种或多种 CNS 作用。在其它实施方式中, 基本消除治疗剂的一种或多种 CNS 作用。在一些实施方式中, 镇痛药是阿片类。在一些实施方式中, 镇痛药是非阿片类。

[0065] 在一些实施方式中, 本发明提供了治疗方法。在某些实施方式中, 本发明提供了通过给予患病动物有效量的治疗剂和一定量足以降低或消除治疗剂的 CNS 作用的 BBB 转运蛋白调节剂如活化剂来治疗疾病的方法。在一些实施方式中, BBB 转运蛋白调节剂是 BBB 转运蛋白活化剂。在一些实施方式中, 治疗剂是镇痛药, 例如阿片类或非阿片类镇痛药。在一些实施方式中, 本发明提供了治疗疼痛如慢性疼痛的方法, 该方法包括通过与镇痛药组合并行给予 BBB 转运蛋白的调节剂, 给予镇痛药如阿片类而不发生镇痛药耐受和 / 或依赖,

从而防止或延迟发生对镇痛药的耐受和 / 或依赖。

[0066] 在一些实施方式中,本发明提供了在接受一定量足以产生 CNS 作用的试剂的动物如人中降低 CNS 作用的方法,该方法包括给予动物如人一定量足以降低或消除 CNS 作用的 BBB 转运蛋白的调节剂。在一些实施方式中,试剂是麻醉剂如全身麻醉剂。在一些实施方式中,试剂是过度给予(例如过量)的滥用治疗剂或药物。

[0067] II. 血脑屏障和胎盘屏障

[0068] A. 血脑屏障

[0069] 进入脑的通路被至少两种屏障,即血脑屏障(BBB)和血脑脊液屏障(CSF)所控制(参见图1)。如本文所用,除非另有说明,术语“血脑屏障”包括血脑和血-CSF屏障。本文所述方法和组合物适用于调节药物进入脑的通路。在一些实施方式中,方法和组合物涉及修饰血脑屏障和 / 或血-CSF屏障以防止药物进入中枢神经系统(CNS),例如,通过促进药物从 CNS 的流出量。在一些实施方式中,本发明组合物和方法使用血脑屏障转运蛋白的调节剂。在一些实施方式中,本发明组合物和方法使用血脑屏障转运蛋白的活化剂。

[0070] 血脑屏障由脑毛细血管内皮细胞的紧密的细胞间连接所形成。连接被闭塞小带(zonulae occludentes)和紧密连接所封闭。毛细血管上覆盖有包围周细胞的连续基底膜,间隔(intermittent)细胞层和外层基底膜接触星形胶质细胞。内皮两侧的电阻较高,约为 $1500-2000 \Omega / \text{cm}^2$ 。

[0071] 血脑屏障通过易化转运和易化流出来调节物质在循环血和脑之间的转移。管腔和腔外表面上的界面包含生理和代谢转运成分。

[0072] 通过评价辛醇 / H_2O 分配系数、易化转运和 / 或易化流出,可确定物质在循环血和脑之间的交换。可使用测量血脑屏障完整性的方法来鉴定本文所述方法和组合物中使用的合适的中枢神经系统调节剂。

[0073] 存在各种转运体来调节不同亲脂性化合物透过脑的速率(参见图2)。通常,允许亲水性营养如葡萄糖和氨基酸进入本文所述方法和组合物的生理区室。相反,例如通过外源输出性转运体从生理区室泵出低亲脂性化合物。优选通过本文所述方法和组合物调节这些转运体以防止化合物和药物进入中枢神经系统。

[0074] 血 CSF 屏障由围绕脑和脊髓的脉络丛和蛛网膜上皮的紧密连接所形成。它与微量营养素提取、代谢废物的清除以及药物转运有关。

[0075] 化合物进出脑的机制和途径包括:水溶性试剂的细胞旁水性路径,脂溶性试剂的跨细胞亲脂性路径,葡萄糖、氨基酸、嘌呤等的转运蛋白,胰岛素、转铁蛋白等的特异性受体介导的胞吞作用,白蛋白、其它血浆蛋白等的吸附性胞吞作用,以及转运体(例如血脑屏障转运蛋白)如 P-糖蛋白(P-gP),多药耐药蛋白(MRP),有机阴离子转运体(OAT)流出泵, γ -氨基丁酸(GABA)转运体和其它调节药物及其它外源性物质转运的转运体。本发明方法和组合物可涉及一种或多种转运体的调节。优选地,中枢神经系统调节剂作用于一种或多种机制和途径以从中枢神经系统排出药物。

[0076] 本文所述方法和组合物还调节其它 CNS 屏障,例如神经元转运屏障以及其它 CNS 屏障。

[0077] 在一些实施方式中,用一氧化氮合酶(NOS)抑制剂调节血脑屏障。优选地,NOS 抑制剂是 NOS-3 抑制剂。NOS-3 抑制剂的非限制性例子包括 L-精氨酸类似物,例如 N^G -一甲

基-L-精氨酸 (L-NMMA)、L-N-甲基精氨酸 (L-NMA)、N^G-硝基-L-精氨酸甲酯 (L-NAME)、7-硝基吲唑 (7-NI)。参见 WO00/23102, 其全部内容通过引用包括在此。

[0078] B. 血脑屏障转运体

[0079] 在一些实施方式中, 本发明提供调节 ATP 结合盒 (ABC) 转运蛋白的方法和组合物。ABC 转运蛋白是一类具有相似结构特征的膜转运体超家族。这些转运蛋白广泛分布在原核细胞和真核细胞中。它们是维持对外来分子的屏障和从特许空间除去废弃物的关键, 可在导致细胞毒药物耐药性的某些神经胶质肿瘤中过度表达。描述了 48 种超家族成员。分为 7 个主要的亚科, 包括 ABC A-G。亚家族 C、B 和 G 在血脑屏障和血-CSF 屏障的转运活性中起作用。ABC A 底物包括脂质和胆固醇; ABC B 运载体包括 P-糖蛋白 (P-gP) 和其它多药耐药蛋白 (MRP); ABC C 包括 MRP 蛋白; ABC E 在卵巢、睾丸和脾脏中表达; ABC G 包括乳腺癌耐受蛋白 (BCRP)。

[0080] 本发明方法和组合物可调节的血-CSF 屏障转运体的其它例子包括: 有机阴离子转运系统 (OAT)、P-gP 和 GABA 转运体 -GAT-1 和 GAT2/BGT-1。OAT 的底物化合物包括: 阿片类肽, 包括脑啡肽和 δ 啡肽 II, 阴离子化合物, 吲哚美辛, 水杨酸和西咪替丁。OAT 被巴氯芬、泰胃美、吲哚美辛等抑制, 其转运 HVA (多巴胺代谢物) 和去甲肾上腺素、肾上腺素、5-HT3 和组胺的代谢物。

[0081] GABA 转运体是 Na 和 Cl 依赖的, 对 GABA、牛磺酸、 β 丙氨酸、甜菜碱和哌啶酸特异。GAT2 转运体局限在毛细血管内皮细胞的腔外和管腔表面上。GAT-1 局限在神经元和神经胶质的外侧。GABA-转运体底物包括: 劳拉西泮、咪达唑仑、地西泮、氯硝西泮和巴氯芬。Probenicid 抑制毛细血管内皮细胞的腔膜 GABA 转运体。GAT-1 被噻加宾 (Tiagabine) 抑制。

[0082] 在一些实施方式中, 本发明提供了调节 P-gP (例如活化 P-gP) 的方法和组合物。P-gP, 也称为 ABCB1, 形成保护性屏障, 将化合物泵送排泄入胆汁、尿液和肠腔。在啮齿动物中已鉴定了三种亚型 (mdr1a, mdr1b, mdr2), 人中两种 (MDR1 和 MDR2)。在脑脉络丛 (形成血-脑脊液屏障) 内皮, 脑毛细血管 (血脑屏障) 管腔表面上, 以及已知具有血-组织屏障的其它组织如胎盘、卵巢和睾丸中表达。

[0083] 在脑中, P-gP 在脑实质多种细胞 (包括星形胶质细胞和小胶质细胞) 表达, 也在毛细血管内皮的管腔质膜中表达, 此处它用作流入和流出泵活性的屏障。P-gP 可将多种底物从脑内皮细胞转运入血管腔。P-gP 还在脉络丛顶膜中表达, 可将物质转运入 CSF。

[0084] P-gP 底物包括亲脂性分子、平面分子、或不带电或带正电荷的分子。非限制性例子包括: 有机阳离子、有机弱碱、有机阴离子和其它不带电化合物, 包括多肽和肽衍生物、醛固酮、萜环类、秋水仙素、地塞米松、地高辛、地尔硫卓、HIV 蛋白酶抑制剂、洛哌丁胺、MTX、吗啡、昂丹司琼、苯妥英和 β -阻断剂。P-gP 抑制剂包括: 奎尼丁、维拉帕米、利福平、PSC 833 (参见 Schinkel, J. Clin Invest., 1996, 其内容通过引用包括在此)、环孢菌素 A、卡马西平和 amitriptyline。

[0085] 多药耐药蛋白 (MRP) 底物包括: 扑热息痛葡萄糖醛酸苷、蛋白酶抑制剂、甲氨蝶呤和氨苄西林。MRP 的抑制剂包括: 丁硫氨酸亚砷胺 (buthioninesulphoximine), 一种谷胱甘肽生物合成的抑制剂。

[0086] 关于本发明方法和组合物的实施方式中可以调节的转运体的进一步信息如下表 1 所示。图 17 也提供了流入和流出活性转运体的示意图。

[0087] 表 1 : 血脑屏障中的活性转运体

[0088]

活性转运体	血脑屏障中的生理学功能	示例性底物
P-糖蛋白 (P-gP)	限制磷脂、外源性物质和其它药物在 CNS 中的累积 ; 调节药物物质的吸收、分布和消除	洛哌丁胺、吗啡、 β 内啡肽、苯妥英、阿米替林、双丙戊酸钠、环孢霉素、蛋白酶抑制剂、地高辛、钙通道阻断剂、长春花生物碱、萘环类、伊维菌素、醛固酮、氢化可的松、地塞米松、紫杉烷、多潘立酮、昂丹司琼
多药耐药蛋白 (MRP) 家族	MRP 家族成员介导非偶联物、两性阴离子以及偶联谷胱甘肽、葡萄糖醛酸酯 (glucuronate) 和硫酸酯 (sulfate) 的亲脂性化合物的 ATP 依赖性转运 ; 解毒作用包括排出白三烯代谢物 ; 叶酸转运体	扑热息痛葡萄糖醛酸苷、蛋白酶抑制剂、甲氨蝶呤、氨苄西林
GABA 转运体 (GAT-1 和 GAT-2、BGT-1)	GAT1 驱使 GABA 进入神经元 ; 介导 GABA 从脑的清除	劳拉西洋、咪达唑仑、地西洋、氯硝西洋、巴氯芬
有机阴离子转运 (OAT) 系统	限制硫代嘌呤的摄取 ; 转运 HVA (多巴胺代谢物), 以及去甲肾上腺素、肾上腺素、5-羟色胺和组胺的代谢物	阿片类肽, 包括脑啡肽和 δ 啡肽 II, 阴离子化合物, 吲哚美辛、水杨酸、西米替丁

[0089] C. 胎盘屏障

[0090] 从母体循环到达胎儿的通路受到胎盘的控制, 胎盘是分离母体和胎儿血供的物理屏障。胎盘的主要功能是将营养和氧从母体转移至胎儿且有助于将废弃物从胎儿排出到母体。因此, 胎盘在母体和胎儿循环之间提供连接, 同时用作保护胎儿免受母体血流中外来物质侵袭的屏障。因此, 本文所述方法和组合物的一些实施方式用于调节药物、治疗剂、化学物质和其它物质通过胎盘的通路。在一些实施方式中, 方法和组合物涉及调节胎盘屏障以防止药物经胎盘屏障进入胎儿环境, 例如通过使药物经胎盘流出。

[0091] 调节胎盘屏障以防止药物或其它外来物质进入胎儿环境是重要的, 因为胎儿对这些物质敏感。研究表明, 几乎所有怀孕期间给予的药物在一定程度上都会通过被动扩散进入胎儿循环, 在其生长和发育阶段潜在地损害胎儿。例如, 参见 Syme, M. R. 等, Clin. Pharmacokinet. 43 :487-514 (2004), 其内容通过引用包括在此。此外, 通过位于滋养层胎儿和母体侧上的各种转运体经胎盘主动泵入的药物对胎儿也有害。对于一些药物来说, 易化扩散也是一种次要的转运机制。因此, 调节经胎盘进入路径对于防止胎儿接触母体循环中存在的药物和其它物质是重要的。

[0092] 胎盘发育与解剖学结构

[0093] 除了屏障之外, 胎盘的功能之一是连接胎儿与靠近子宫底的子宫壁, 子宫后壁比前壁更常见。胎儿发育期间, 通过交织胎儿和母体形成胎盘, 使得母体和胎儿循环系统紧密接近。

[0094] 胎盘胎儿部分由丛密绒毛膜绒毛构成。这些结构再三分叉, 在整个胎儿发育过程中尺寸增大。丛密绒毛膜绒毛悬吊在绒毛间的间隙中, 从而接触母血。绒毛内的循环通过子宫动脉传输至间隙, 并由子宫静脉转移走。脐动脉的分支进入各个绒毛并终止于毛细血管丛中, 血液从毛细血管丛脐动脉支流流出。绒毛血管周围围绕有由胶状结缔组织构成的中胚层薄层, 中胚层又被来自滋养层 (更深的层) 的两层外胚层细胞所覆盖。下一层组织由中胚层组织构成, 形成细胞滋养层或 Langhans 层。接触母血的浅层是合体滋养层。5 个月后, 两层细胞被单层扁平细胞所代替。

[0095] 胎盘母体部分由包含绒毛间的间隙的壁蜕膜 (decidua placentalis) 形成。如上

所述,由于滋养层网络中空间互连和扩大而产生间隙。这种改变涉及较大部分致密层的消失,但该层较深部分保留并聚集形成基板。基板和子宫肌肉纤维之间是海绵层和边界层。通过海绵层、边界层和基板,子宫动脉和静脉进出绒毛间的间隙。子宫血管内皮层在绒毛间的间隙的末端终止,内皮层上附有合体滋养层。致密层的一部分保留且聚集形成一系列隔片,从基板延伸通过胎盘厚度,将其细成分离的胎盘的子宫表面上可见的小叶或胎盘母面绒毛小叶。胎盘母面绒毛小叶用作胎盘内的血管元件。

[0096] 胎儿和母体血流透过胎盘,前者通过胎盘绒毛血管,后者通过绒毛间的间隙(参见图3)。这两种循环不会混合,由精细的绒毛壁相互分离开。然而,胎儿血液能够通过绒毛壁吸收来自母血的氧和营养物质,并给予母血排泄物。纯化的血通过子宫静脉回到胎儿。因此,胎盘不仅仅建立了母体与胎儿之间的机械连接,而且能为胎儿提供营养、呼吸和排泄。

[0097] 在胚胎和早期胎儿发育期间,母血不会通过胎盘与胎儿循环相互连通。胚胎期间母血不会灌注胎盘,胎儿-胎盘-母体循环直到怀孕大约第10周才建立。因此,妊娠最初的10周期间,母血中存在的药物和其它化学物质经细胞外液扩散而进入(循环)。只有当胎儿-胎盘-母体循环发育和建立之后,母血才会进入胎盘循环。

[0098] D. 胎盘转运机制

[0099] 已知经胎盘交换涉及被动转运、主动转运、易化扩散、吞噬和胞饮。例如,参见 Pacifici GM等, Clin. Pharmacokinet. 28:235-69(1995),通过引用包括在此。然而,研究表明吞噬和胞饮机制太慢,因而对药物和化学物质从母体循环转运到胎儿没有任何显著的影响。Syme等,(2004)。因此,本文所述方法和组合物一个实施方式是调节药物、治疗剂、化学物质以及其它透过胚胎屏障的物质的被动转运、易化扩散和主动转运。

[0100] 被动转运

[0101] 一个实施方式是调节药物、化学物质和其它透过胎盘屏障的物质的被动转运。被动转运是指分子沿其浓度梯度透过物理屏障如细胞膜。被动扩散不需要能量输入,不可饱和且不受竞争性抑制剂的作用。当药物通过被动扩散透过胎盘时,在任意给定时间透过的量取决于母体循环中药物的浓度,其理化性质以及决定药物通过胎盘的难易程度的胎盘性质。

[0102] 低分子量和绝大部分非离子化的高脂溶性药物易于被动扩散。胎盘类似脂质双层膜,因此除任何适用的主动转运机制之外,仅药物的非蛋白结合部分能够自由扩散通过。

[0103] 易化扩散

[0104] 本文所述方法和组合物另一个实施方式是调节胎盘屏障中的易化扩散机制。易化扩散要求在胎盘内存在载体物质。而且,转运系统在相对于转运体米-曼二氏常数(K_m)的高浓度下变得饱和。但是,这种转运机制与物质的主动转运不同,不需要能量输入。易化扩散通常能够平衡母体和胎儿循环之间药物、化学物质或其它物质的浓度。对于许多物质如碳水化合物来说,当胎儿的功能和代谢需要仅仅通过被动转运不能满足时,易化扩散提供了一种增加转运速率的方式。Folkart GR等, Am. J. Obstet. Gynecol., 80:221-223(1960),通过引用包括在此。

[0105] 研究表明,只有少数药物利用易化扩散机制穿越胎盘屏障。更昔洛韦通过载体依赖性系统被摄取进入面向母体的合体滋养层囊泡。Henderson GI等, Am. J. Med. Sci. 306:151-156(1993)。然而,更昔洛韦的转运很可能涉及被动转运与易化扩散机制的组合,限速转运步骤是被动扩散。Syme等,(2004)。对于头孢菌素、头孢氨苄和糖皮质激素来

说,还在面向母体的合体滋养层膜囊泡中发现了胎盘载体介导的转运系统。Kudo Y 等, Biochim. Biophys. Acta 731:415-420(1989); Fant ME 等, Biochim. Biophys. Acta 731:415-420(1983),通过引用包括在此。由于较少药物利用这种机制,提示结构相关的内源性化合物如激素和核苷酸最有可能是受益于该转运系统的重要物质。Syme 等(2004)。

[0106] 主动转运

[0107] 本文所述方法和组合物的另一个实施方式是使用调节剂或治疗剂来控制药物、化学物质或透过胎盘屏障的其它物质的主动转运。透过胎盘屏障的主动转运与易化扩散或被动转运不同,它需要能量,通常是三磷酸腺苷(ATP),或通过储存在 Na^+ 、 Cl^- 或 H^+ 提供的跨膜电化学梯度中的能量。因为输入的能量,主动转运系统可逆浓度梯度进行,但是转运体可发生饱和。

[0108] 对营养如氨基酸、维生素和葡萄糖的胎盘转运系统已进行了广泛的研究。参见 Hahn T, 等, Early Pregnancy 2:168-182(1996); Moe AJ, Am. J. Physiol. 268:C1321-1331(1995); Bissonnette JM, Mead Johnson Symp. Perinat. Dev. Med., 18:21-23(1981),都通过引用包括在此。药物的主动转运通过相同的转运系统发生,最有可能是因为被转运药物和内源性物质之间的结构类似性。Syme 等(2004)。

[0109] 主动药物转运体位于面向母体的刷状缘膜(顶膜)或面向胎儿的基底外侧膜(基底膜)中,它们将药物泵入或泵出合体滋养层。表2总结了胎盘中已鉴定的主动转运体。

[0110] 表2:胎盘中的主动转运

[0111]

主动转运	胚胎中的生理学功能	示例性底物
P-糖蛋白(P-gp)	疏水阳离子化合物从胎儿到母体的转运	地高辛、环孢菌素、沙奎那韦、长春新碱、长春碱、紫杉醇、地塞米松、特非那定、西罗莫司、奎尼丁、昂丹司琼、洛哌丁胺
多药耐药蛋白1(MRP1)	谷胱甘肽、硫酸盐和谷胱甘肽偶联物(二阴离子硫酸化胆盐)从胎儿到母体的转运	甲氨蝶呤、依托泊苷、长春新碱、顺铂、长春碱、HIV蛋白酶抑制剂
多药耐药蛋白2(MRP2)	谷胱甘肽、硫酸盐和谷胱甘肽偶联物(二阴离子硫酸化胆盐、胆红素葡萄糖醛酸苷、雌二醇葡萄糖醛酸苷)从胎儿到母体的转运	依托泊苷、顺铂、多柔比星、长春新碱、长春碱、甲氨蝶呤、对乙酰氨基酚、葡萄糖醛酸苷、格雷沙星、氨苄西林
多药耐药蛋白3(MRP3)	阴离子偶联物从胎儿到母体的转运	甲氨蝶呤、依托泊苷
乳腺癌耐受蛋白(BCRP)	未知	托泊替康、米托蒽醌、多柔比星、柔红霉素
5-羟色胺转运体(SERT)	5-羟色胺的转运	安非他明
去甲肾上腺素转运体(NET)	多巴胺和去甲肾上腺素的转运	安非他明
神经元外单胺转运体(OCT3)	5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素、组胺的转运	安非他明、丙米嗪、地昔帕明、可乐定、西米替丁
有机阳离子转运体(OCTN)	肉毒碱从母体到胎儿的转运	去氧麻黄碱、奎尼丁、维拉帕米、美吡拉敏
单羧酸酯转运体	乳酸盐和丙酮酸盐从胎儿到母体的转运	丙戊酸
二羧酸酯转运体	琥珀酸盐和 α -酮戊二酸盐从母体到胎儿的转运	未知
钠/多种维生素转运体(SMVT)	生物素和泛酸盐从母体到胎儿的转运	卡马西平、扑米酮

[0112] [0112] P-糖蛋白 (P-gP)

[0113] 本文所述方法和组合物的另一个实施方式是调节胎盘 P-gP 转运体。多药耐药基因 (MDR1) 产物, P-糖蛋白, 是 ATP-结合盒 (ABC) 转运体家族的成员。在胎盘中, P-gP 在刷状缘膜的滋养层细胞中表达, 在基底膜中不表达。Cordon-Cardo C. 等, *J. Histochem. Cytochem.* 38:1277-87(1990); Sugawara I, 等, *Cancer Res.* 48:1926-1929(1988), 其内容通过引用包括在此。研究表明, 胎盘 P-gP 调节环孢菌素、长春新碱、长春碱、地高辛转运入滋养层细胞。Ushigome F, 等, *Eur. J. Pharmacol.* 408:1-10(2000); Pavlek P, 等, *J. Pharm. Sci.* 10:1583-1592(2001), 通过引用包括在此。但是, 药物主要以胎儿到母体的转运方向转运, 因而减少了胎儿对药物的接触。Ushigame 等 (2000)。

[0114] *mdr1a*(P-gP) 敲除 (-/-) 小鼠的研究显示了 P-gP 转运体在减少胎儿接触药物和其它化学物质或物质中的重要性。例如, Lankas 等 (*Reprod. Toxicol.* 12:457-463(1998), 通过引用包括在此) 已揭示, 在 *mdr1a* 敲除小鼠中给予杀虫药除虫菌素的同分异构体与 100% 胎儿腭裂发病率有关。相反, 在与试验敲除小鼠相同的剂量下, 杂合 (+/-) 小鼠敏感性较低而纯合 (+/+) 小鼠不敏感。此外, 接触化学物质的程度与 P-gP 的表达负相关, P-gP 的表达由胎儿基因分型决定。*mdr1a* 敲除小鼠的其它研究证实, P-gP 转运体起着主要的胎儿保护作用。Smit JW, 等, *J. Clin. Invest.* 104:1441-1447(1999)。

[0115] 多药耐药相关蛋白 (MRP) 家族

[0116] 本文所述方法和组合物的另一个实施方式是调节胎盘 MRP 转运体。MRP 家族由七个成员组成, 称为 MRP1 到 MRP7。综述参见 Borst P, 等, *J. Natl. Cancer Inst.* 92:1295-1302(2000), 通过引用包括在此。在人胎盘中, 已鉴定了至少三个 MRP 家族的成员: MRP1、MRP2 和 MRP3。Sugawara I, 等, *Cancer Lett.* 112:23-31(1997); St-Pierre V, 等, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279:R1495-1503(2000); Flens MJ 等, *Am. J. Pathol.* 148:1237-1247(1996), 通过引用包括在此。发现 MRP1 和 MRP3 主要位于胎盘微毛细管的胎儿内皮细胞中。Hipfner DR, 等, *Biochim. Biophys. Acta* 1461:359-376(1999)。MRP2、MRP3 以及较低程度的 MRP1 也在合体滋养层的顶膜中表达。Sugawara 等, (1997); Flens 等 (1996) 和 St.-Pierre 等 (2000)。

[0117] MRP-相关胎盘蛋白主要沿胎儿到母体的转运方向转运多种物质。因此, 研究者提出, MRP-转运体通过将代谢末端产物从胎儿排泄至母体而产生胎儿保护作用。St.-Pierre 等 (2000); Cui Y, 等, *Mol. Pharmacol.* 55:929-937(1999), 通过引用包括在此。

[0118] 乳腺癌耐受蛋白 (BCRP)

[0119] 本文所述方法和组合物的另一个实施方式是调节胎盘 BCRP 转运体。BCRP, 一种 ATP-驱动的转运体, 在胎盘中高度表达。Allikmets R., 等, *Cancer Res.* 58:5337-5339(1998), 通过引用包括在此。BCRP 与肿瘤细胞耐受化疗剂 (例如托泊替康、米托蒽醌、多柔比星和柔红霉素) 有关。Allen JD, 等, *Cancer Res.* 59:4237-4241(1999)。还显示在小鼠中, BCRP 能够限制托泊替康和米托蒽醌进入胎儿。Jonker JW 等, *J. Natl. Cancer Inst.* 92:1651-1656(2000), 通过引用包括在此。

[0120] 单胺转运体

[0121] 另一个实施方式是调节胎盘中的单胺转运体。研究已鉴定胎盘单胺转运体是 5-羟色胺转运体 (SERT)、去甲肾上腺素转运体 (NET) 和神经元外单胺转运

体 (OCT3)。Ramamoorthy S, 等, Placenta 14:449-461(1993); Ramamoorthy S, 等, Biochem. 32:1346-1353(1993); Kekuda R, 等, J. Biol. Chem. 273:15971-15979(1998), 所有通过引用包括在此。SERT 和 NET 从跨膜 Na^+ 和 Cl^- 电化学梯度获得能量, 主要位于胎盘滋养层的刷状缘膜中。SERT 和 NET 将 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素从母体循环转运至胎儿。SERT 和 NET 转运体的药物底物包括安非他明, 虽然可卡因和非三环类抗抑郁药能高亲和地结合 SERT 和 NET 转运体而不转运透过膜。

[0122] OCT3 位于基底膜上, 通过 Na^+ 和 Cl^- 独立系统转运 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素和组胺。Ganapathy V 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 294:413-420(2000); Kekuda 等 (1998)。安非他明、丙米嗪和地昔帕明可透过胎盘 OCT3 主动转运。

[0123] 有机阳离子转运体

[0124] 本发明又一个实施方式是调节胎盘有机阳离子转运体。已鉴定了胎盘 Na^+ -驱动的有机阳离子转运体 2 (OCTN2), 其位于合体滋养层的基底膜上。Wu X 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 290:1482-1492(1999), 通过引用包括在此。胎盘 OCTN2 沿母体到胎儿的转运方向将肉毒碱转运透过胎盘。Ohashi R, 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:778-784(1999), 通过引用包括在此。研究鉴定去氧麻黄碱、奎尼丁、维拉帕米、美吡拉敏、地昔帕明、二甲基阿米洛利、西米替丁和普鲁卡因胺是 OCTN2 的药物底物。Wu X, 等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:589-595(1998); Wu X, 等, Biochim. Biophys. Acta 1466:315-327(2000), 通过引用包括在此。

[0125] 单羧酸酯转运体和二羧酸酯转运体

[0126] 本文所述方法和组合物的另一个实施方式是调节单羧酸酯 (MCT) 和二羧酸酯 (NaDC3) 转运体。利用电化学梯度转运的 MCT (例如乳酸酯转运体) 和 NaDC3 (例如琥珀酸酯转运体) 位于胎盘的刷状缘膜上, 较少程度的 MCT 在基底膜中表达。Price NT, 等, Biochem. J. 329:321-328(1998); Ganapathy V, 等, Biochem. J. 249:179-184(1988); Balkovetz DF, 等, 263:13823-13830(1988), 所有都通过引用包括在此。畸胎形成物质丙戊酸是 MCT 转运的底物, 与乳酸酯竞争转运透过胎盘屏障。Nakamura H, 等, Pharm. Res. 19:154-161(2002), 通过引用包括在此。

[0127] III 转运体调节剂 (例如, 活化剂或抑制剂)

[0128] 本发明提供了用于降低或消除物质在 CNS 和 / 或胎儿中的作用的方法和组合物。在一些实施方式中, 本文所述组合物和实施方式调节药物或其它化合物从生理区室流出的量, 包括通过 BBB 或胎儿转运蛋白如 P-gP 转运体透过血脑屏障和 / 或胎盘屏障。在一些实施方式中, 这些调节剂激活和 / 或增加通过 BBB 或胎儿转运蛋白例如 P-gP 在血脑屏障和 / 或胎盘屏障上的流出量。

[0129] 调节剂可以是任何合适的调节剂。在一些实施方式中, 可用于本发明的调节剂是多酚, 例如黄酮类。合适的调节剂包括来自绿茶的儿茶素, 包括 (-) 表儿茶素。参见 Wang, E, 等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 297:412-418(2002); Zhou, S, 等, Drug Metabol. Rev. 36:57-104(2004), 其内容都通过引用包括在此。本文使用的其它合适的调节剂, 例如 P-gP 调节剂包括黄酮醇, 包括但不限于山奈酚、槲皮素和高良姜黄素。

[0130] 在其它实施方式中, P-gP 转运体调节剂可包括小分子物质, 包括 2-p- 甲基 -5,6,7,8- 四氢苯并 [d] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑; 1- 咪唑 -9- 基 -3-(3,5- 二甲基

吡唑-1-基)-丙-2-醇;2-(4-氯代-3,5-二甲基苯氧基)-N-(2-苯基-2H-苯并三唑-5-基)-乙酰胺;N-[2-(4-氯代-苯基)-乙酰基]-N'-(4,7-二甲基-喹啉-2-基)-胍;1-苄基-7,8-二甲氧基-3-苯基-³H-吡唑并[3,4-c]异喹啉;N-(3-苯并噁唑-2-基-4-羟苯基)-2-p-甲苯氧基乙酰胺;8-烯丙基-2-苯基-⁸H-1,3a,8-三氮杂环丙烷[a]茛;3-(4-氯代-苄基)-5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑;2-苯乙基硫烷基-5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;(5,12,13-三氮杂-茛并[1,2-b]蒽-13-基)-乙酸乙酯;2,2'-(1-苯基-¹H-1,2,4-三唑-3,5-二基)双酚;和2-(2-氯代-苯基)-5-(5-甲基噻吩-2-基)-[1,3,4]噁二唑。参见 Kondratov,等,Proc. Natl. Acad. Sci. 98:14078-14083(2001),其内容通过引用包括在此。

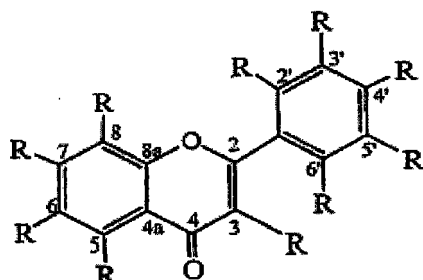
[0131] 在一个实施方式中,使用 P-gP 底物来抑制透过血脑屏障和/或胎盘的转运。多药耐药蛋白由 MDR(多药耐药)基因编码的质膜蛋白家族构成。该家族最佳鉴定成员 P-糖蛋白(P-gP)以位于膜上的药物流出转运机制起作用,能够从细胞内的细胞质主动泵出许多药物底物(包括所有目前处方(prescribe)的 HIV-蛋白酶抑制剂和许多抗癌药),显著缓解它们的局部作用。P-gP 流出活性对 HIV-蛋白酶抑制剂的临床影响是降低脑中药物浓度,这可使药物治疗(的结果)不一致(inconsistent)和不成功。但是,如果所述药物治疗的目的是实现局部作用、限制生物利用度和减少 CNS(或其它组织)接触,给予包含在药物制剂中的 P-gP 亲和性化合物(“底物”)是有益的。

[0132] 在一些实施方式中,本发明采用 BBB 转运蛋白的调节剂。在一些实施方式中,本发明采用 BBB 转运蛋白即 ABC 转运蛋白的调节剂。在一些实施方式中,本发明采用 BBB 转运蛋白活化剂。在一些实施方式中,BBB 转运蛋白调节剂是 P-gP 调节剂,例如 P-gP 的活化剂。

[0133] 本发明组合物和方法中使用的一类化合物是多酚。许多多酚是 BBB 转运蛋白的调节剂;但是,无论由于何种机制,降低物质一种或多种 CNS 作用的任何合适的多酚都可用于本发明的组合物和方法。

[0134] 一种尤其有用的多酚是黄酮类。基于化学结构的不同,饮食中富含最多的多酚即黄酮类可分成亚组。基本的黄酮类结构如下所示(通式 I):

[0135]



I

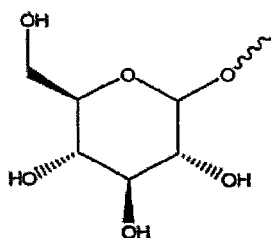
[0136] 其中,2,3 键可饱和或不饱和,其中,每个 R 可独立地选自:氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的胺、取代或未取代的硫醇、取代或未取代的 C1-C10 烷基、取代或未取代的 C1-C10 炔基、取代或未取代的 C1-C10 链烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C5-C10 环烷基、取代或未取代的 C5-C10 杂环烷基、取代或未取代的

C1-C10 脂肪族酰基、取代或未取代的 C1-C10 芳香族酰基、三烷基甲硅烷基、取代或未取代的醚、碳水化合物和取代的碳水化合物；

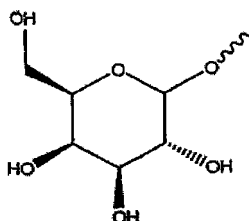
[0137] 及其药学上可接受的盐、醚、前药、类似物、同分异构体、立体异构体或互变异构体。

[0138] 如本文所用，“碳水化合物”包括但不限于：单糖、二糖、低聚糖或多糖。单糖包括但不限于：阿洛糖、阿卓糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、葡萄糖、半乳糖、塔罗糖和果糖。二糖包括但不限于：葡萄糖鼠李糖 (glucorhamnose)、海藻糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖、半乳糖蔗糖、N-乙酰基乳糖胺、纤维二糖、龙胆二糖、异麦芽糖、蜜二糖、樱草糖、hesperodiose 和芸香糖。低聚糖包括但不限于：棉子糖、霉菌赤藓糖、潘糖、纤维三糖、麦芽三糖、麦芽四糖、木二糖、半乳四糖、异葡萄糖基麦芽糖、环糊精 (α -CD) 或环麦芽六糖、 β -环糊精 (β -CD) 或环麦芽七糖和 γ -环糊精 (γ -CD) 或环麦芽八糖。多糖包括但不限于：木聚糖、甘露聚糖、半乳聚糖、葡聚糖、阿拉伯聚糖、石耳素、胶凝糖、半乳甘露聚糖、黄素 (xanthan) 和透明质酸。一些例子包括但不限于：淀粉、糖原、纤维素、菊糖、壳多糖、直链淀粉和支链淀粉。

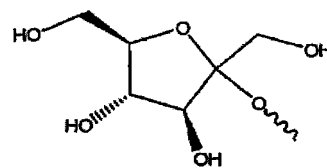
[0139]



[0140] 葡萄糖

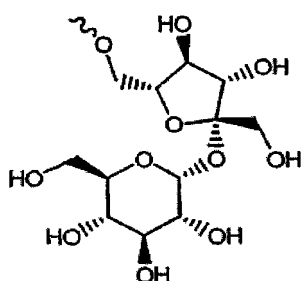


半乳糖

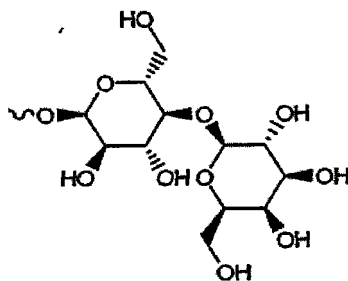


果糖

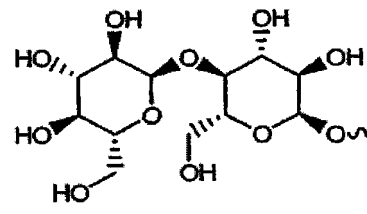
[0141]



[0142] 蔗糖



乳糖



麦芽糖

[0143] 在一些实施方式中，本发明使用分子是平面的黄酮类。在一些实施方式中，本发明使用 2-3 键不饱和的黄酮类。在一些实施方式中，本发明使用 3- 位羟基化的黄酮类。在一些实施方式中，本发明使用 2-3 键不饱和且 3- 位羟基化的黄酮类（例如，黄酮醇）。

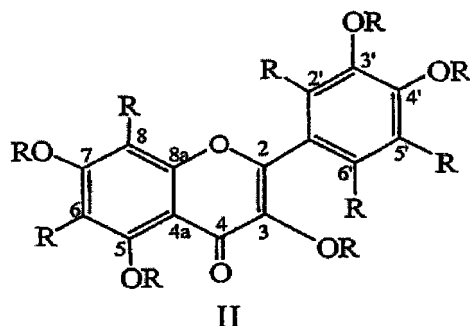
[0144] 在一些实施方式中，本发明使用一种或多种选自下组的黄酮类：槲皮素、异槲皮素、黄酮 e、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素和表儿茶素。在一些实施方式中，本发明使用一种或多种选自下组的黄酮类：槲皮素、异槲皮素、芹菜甙元、野漆树甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、柚皮素、橙皮素、根皮素和染料木素。这些化合物的结构是本领域众所周知的。例如参见 Critchfield 等 (1994) Biochem. Pharmacol 7:1437-1445。

[0145] 在一些实施方式中,本发明使用黄酮醇。在一些实施方式中,黄酮醇选自:槲皮素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、杨梅黄酮、高良姜黄素、山奈酚及其组合。在一些实施方式中,黄酮醇选自:槲皮素、高良姜黄素和山奈酚及其组合。在一些实施方式中,黄酮醇是槲皮素。在一些实施方式中,黄酮醇是高良姜黄素。在一些实施方式中,黄酮醇是山奈酚。

[0146] 一种特别有用的黄酮醇是槲皮素。槲皮素可用于阐述本发明中使用的制剂和方法,但是应理解,槲皮素的讨论同样可应用于本发明中使用的其它黄酮类、黄酮醇和多酚,例如山奈酚和高良姜黄素。

[0147] 槲皮素的结构如下所示(通式 II):

[0148]



[0149] 其中,每个 OR 是 OH(即,3-OH,5-OH,7-OH,3'-OH 和 4'-OH),每个 R 是 H。碳的数量与通式 I 相同。本发明一些实施方式中使用这种形式的槲皮素。如本文所用,术语“槲皮素”还包括槲皮素的衍生物,其中每个 R 独立地选自:氢、取代或未取代的 C1-C10 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C1-C10 脂肪族酰基、取代或未取代的 C1-C10 芳香族酰基、三烷基甲硅烷基、取代或未取代的醚、碳水化合物和取代的碳水化合物;

[0150] 及其药学上可接受的盐、醚、前药、类似物、同分异构体、立体异构体或互变异构体。此外,如本文所用,术语“槲皮素”还包括槲皮素的代谢物如槲皮素 3-O-葡萄糖醛酸苷。

[0151] 在一些实施方式中,槲皮素是碳水化合物-衍生物形式,例如槲皮素-O-糖。本发明中使用的槲皮素-O-糖包括但不限于:槲皮素 3-O-糖苷、槲皮素 3-O-葡萄糖鼠李糖苷、槲皮素 3-O-半乳糖苷、槲皮素 3-O-木糖苷和槲皮素 3-O-鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明使用槲皮素 7-O-糖。

[0152] 在一些实施方式中,本发明使用槲皮素苷元。在一些实施方式中,使用苷元和碳水化合物衍生的槲皮素的组合。应理解,各种形式的槲皮素可能具有适用于本发明组合物和方法的不同性质,给药途径可决定组合物和方法中使用的槲皮素形式或形式组合的选择。单一形式或形式组合的选择是常规实验决定的。

[0153] 因此,在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物或方法,其采用槲皮素来降低或消除物质诸如治疗剂如镇痛药等物质的一种或多种 CNS 或胎儿作用。

[0154] 在一些实施方式中,提供的槲皮素是适合口服给药的形式。槲皮素 O-糖的口服生物利用度通常优于槲皮素苷元的口服生物利用度。各组分的生物利用度取决于:i) 碳水化合物部分的位置和 ii) 悬垂的糖单元。此外,认为各种槲皮素糖苷的吸收与特异的载体有关,也与特异的肠 β -葡萄糖苷酶有关。体内分布后,发现主要代谢物槲皮素葡萄糖醛酸苷(例如,槲皮素 3-O-葡萄糖醛酸苷)。口服生物利用度对食物因素敏感。

[0155] 在口服递送槲皮素的组合物中,一些实施方式使用碳水化合物的衍生形式(在这里也称为“槲皮素糖”)。在一些实施方式中,槲皮素口服制剂中使用槲皮素-3-0-糖苷;在一些实施方式中,组合物中包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方式中,槲皮素口服制剂中使用槲皮素-3-0-葡萄糖鼠李糖苷;在一些实施方式中,组合物中包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方式中,槲皮素口服制剂中使用槲皮素-3-0-糖苷和槲皮素-3-0-葡萄糖鼠李糖苷的组合;在一些实施方式中,组合物中包含药学上可接受的赋形剂。基于口服生物利用度、代谢、胃肠道或其它副作用的发生率以及本领域已知的其它因素,也可使用槲皮素的其它碳水化合物衍生形式,或如上所述其它形式的槲皮素衍生物。常规实验可确定衍生形式槲皮素(包括苷元和糖苷)的生物利用度。例如,参见Graefe等, *J. Clin. Pharmacol.* (2001) 451:492-499;Arts等, *(2004) Brit. J. Nutr.* 91:841-847;Moon等(2001) *Free Rad. Biol. Med.* 30:1274-1285;Hollman等(1995) *Am. J. Clin. Nutr.* 62:1276-1282;Jenaelle等(2005) *Nutr. J.* 4:1,和Cermak等(2003) *J. Nutr.* 133:2802-2807,所有内容通过引用包括在此。

[0156] 在一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如口服递送槲皮素)以降低物质CNS作用的组合物,所述组合物包含至少约1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9或99.99%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种口服递送槲皮素的组合物,该组合物包含不大于约2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9、99.99或100%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约1-100%的槲皮素-0-糖、或约10-100%的槲皮素-0-糖、或约20-100%的槲皮素-0-糖、或约50-100%的槲皮素-0-糖、或约80-100%的槲皮素-0-糖、或约90-100%的槲皮素-0-糖、或约95-100%的槲皮素-0-糖、或约99-100%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约1-90%的槲皮素-0-糖、或约10-90%的槲皮素-0-糖、或约20-90%的槲皮素-0-糖、或约50-90%的槲皮素-0-糖、或约80-90%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约1-75%的槲皮素-0-糖、或约10-75%的槲皮素-0-糖、或约20-75%的槲皮素-0-糖、或约50-75%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约1-50%的槲皮素-0-糖、或约10-50%的槲皮素-0-糖、或约20-50%的槲皮素-0-糖、或约30-50%的槲皮素-0-糖、或约40-50%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约1-40%的槲皮素-0-糖、或约10-40%的槲皮素-0-糖、或约20-40%的槲皮素-0-糖、或约30-40%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约1-30%的槲皮素-0-糖、或约10-30%的槲皮素-0-糖、或约20-30%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约1-20%的槲皮素-0-糖、或约10-20%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约1-10%的槲皮素-0-糖。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98或99%的槲皮素-0-糖。

[0157] 一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如,口服递送槲皮素)以降低物质CNS作用的组合物,该组合物包含至少约1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9或99.99%的槲皮素-3-0-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了

一种口服递送槲皮素的组合物,该组合物包含不多于约 2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9、99.99 或 100% 的槲皮素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-100% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 10-100% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 20-100% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 50-100% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 80-100% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 90-100% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 95-100% 的槲皮素-3-O-糖苷或约 99-100% 的槲皮素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-90% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 10-90% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 20-90% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 50-90% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 80-90% 的槲皮素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-75% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 10-75% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 20-75% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 50-75% 的槲皮素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-50% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 10-50% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 20-50% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 30-50% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 40-50% 的槲皮素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-40% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 10-40% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 20-40% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 30-40% 的槲皮素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-30% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 10-30% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 20-30% 的槲皮素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-20% 的槲皮素-3-O-糖苷、或约 10-20% 的槲皮素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-10% 的槲皮素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98 或 99% 的槲皮素-3-O-糖苷。

[0158] 在一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如,口服递送槲皮素)以降低物质 CNS 作用的组合物,该组合物包含至少约 1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9 或 99.99% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种用于口服递送槲皮素的组合物,该组合物包含不大于约 2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9、99.99 或 100% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-100% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 10-100% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 20-100% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 50-100% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 80-100% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 90-100% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 95-100% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 99-100% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-90% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 10-90% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 20-90% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 50-90% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 80-90% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-75% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 10-75% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 20-75% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷、或约 50-75% 的槲皮素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包

含约 1-50% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 10-50% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 20-50% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 30-50% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 40-50% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-40% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 10-40% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 20-40% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 30-40% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-30% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 10-30% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 20-30% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-20% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷、或约 10-20% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-10% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98 或 99% 的槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷。

[0159] 在一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如,口服递送槲皮素)以降低物质 CNS 作用的组合物,该组合物包含至少约 1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9 或 99.99% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种用于口服递送槲皮素的组合物,该组合物包含不大于约 2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9、99.99 或 100% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-100% 的槲皮素苷元、或约 10-100% 的槲皮素苷元、或约 20-100% 的槲皮素苷元、或约 50-100% 的槲皮素苷元、或约 80-100% 的槲皮素苷元、或约 90-100% 的槲皮素苷元、或约 95-100% 的槲皮素苷元、或约 99-100% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-90% 的槲皮素苷元、或约 10-90% 的槲皮素苷元、或约 20-90% 的槲皮素苷元、或约 50-90% 的槲皮素苷元、或约 80-90% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-75% 的槲皮素苷元、或约 10-75% 的槲皮素苷元、或约 20-75% 的槲皮素苷元、或约 50-75% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-50% 的槲皮素苷元、或约 10-50% 的槲皮素苷元、或约 20-50% 的槲皮素苷元、或约 30-50% 的槲皮素苷元、或约 40-50% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-40% 的槲皮素苷元、或约 10-40% 的槲皮素苷元、或约 20-40% 的槲皮素苷元、或约 30-40% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-30% 的槲皮素苷元、或约 10-30% 的槲皮素苷元、或约 20-30% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-20% 的槲皮素苷元、或约 10-20% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1-10% 的槲皮素苷元。在一些实施方式中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含约 1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98 或 99% 的槲皮素苷元。

[0160] 在一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如,口服递送槲皮素)以降低物质 CNS 作用的组合物,该组合物包含槲皮素 -O- 糖的组合。在一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如,口服递送槲皮素)以降低物质 CNS 作用的组合物,该组合物包含槲皮素 -3-0- 糖苷和槲皮素 -3-0- 葡萄糖鼠李糖苷的组合。在

这些组合中,槲皮素-0-糖,例如槲皮素-3-0-糖苷和槲皮素-3-0-葡萄糖鼠李糖苷的范围或量可以是上述范围或量的任何合适的组合。

[0161] 在一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如,口服递送槲皮素)以降低物质 CNS 作用的组合物,该组合物包含一种或多种槲皮素-0-糖和槲皮素苷元的组合。在一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如,口服递送槲皮素)以降低物质 CNS 作用的组合物,该组合物包含槲皮素-3-0-糖苷和槲皮素苷元的组合。在这些组合中,槲皮素-3-0-糖苷和槲皮素苷元的范围或量可以是上述范围或量的任何合适的组合。在一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如,口服递送槲皮素)以降低物质 CNS 作用的组合物,该组合物包含槲皮素-3-0-葡萄糖鼠李糖苷和槲皮素苷元的组合。在这些组合中,槲皮素-3-0-葡萄糖鼠李糖苷和槲皮素苷元的范围或量可以是上述范围或量的任何合适的组合。在一些实施方式中,本发明提供了一种用于给予动物槲皮素(例如,口服递送槲皮素)以降低物质 CNS 作用的组合物,该组合物包含槲皮素-3-0-糖苷、槲皮素-3-0-葡萄糖鼠李糖苷和槲皮素苷元的组合。在这些组合中,槲皮素-3-0-糖苷、槲皮素-3-0-葡萄糖鼠李糖苷和槲皮素苷元的范围或量可以是上述范围或量的任何合适的组合。如本文所述以及本领域已知或已开发的那样,也可使用其它槲皮素糖。

[0162] 在一些上述实施方式中,还包含药学上可接受的赋形剂。

[0163] IV. 希望降低其 CNS 作用的物质(例如,药物)

[0164] 本发明提供降低或消除物质在 CNS 和/或胎儿中的作用的组合物和方法。物质可以是在正常或异常条件(例如,阿尔茨海默病中的 β 淀粉样蛋白)下在 CNS 中产生的。物质可以是引入动物的试剂,例如治疗剂(例如,用于缓解疼痛的镇痛药)。应理解,一些治疗剂也可以是动物天然产生的,这两组并不互相排斥。在一些实施方式中,组合物和方法保留或提高物质的所需作用,例如外周作用。本发明方法和组合物适用于希望降低试剂的一种或多种 CNS 和/或胎儿作用的任何治疗剂。在一些实施方式中,本发明方法和组合物使用镇痛药。在一些实施方式中,镇痛药是阿片类镇痛药。在一些实施方式中,镇痛药是非阿片类镇痛药。在一些实施方式中,本发明组合物和方法使用非镇痛性治疗剂。应理解,这些组之间存在一些重叠,一些试剂主要为镇痛药但还具有其它治疗作用,而一些试剂主要是非镇痛作用但也提供一定程度的镇痛作用。本发明也包括这些治疗剂。

[0165] 因此,在一些实施方式中,本发明方法和组合物可用于调节多种治疗剂的转运。在一些实施方式中,根据转运蛋白调节剂的作用调节治疗剂的剂量。例如,当与转运蛋白调节剂并行给予时,达到最佳作用需要较少的治疗剂。在另一个实施方式中,与治疗剂并行给予转运蛋白调节剂可实现长期给予药物而不发生药物递增和/或药物依赖性。在另一个实施方式中,并行给予转运蛋白调节剂可从生理区室除去治疗剂,即在过量情况下冲掉药物或麻醉后更快唤醒患者。在一些实施方式中,生理区室是中枢神经系统。在一些实施方式中,生理区室是胎儿区室。

[0166] 如本文所用,术语“中枢神经系统(CNS)作用”包括物质在 CNS 中的任何作用。作用可以是急性或慢性的。作用可以是生物化学、细胞、组织水平、器官水平、多器官水平或整个有机体水平。作用可表现为一种或多种客观或主观情况,其中任何情况都可用于衡量该作用。对于一些在 CNS 中正常或异常产生的物质如淀粉状蛋白 β 来说,作用可以是病理学

作用。在一些实施方式中,物质的 CNS 作用可以是:困倦、注意力不集中、性功能障碍、睡眠障碍、习惯化、依赖性、情绪变化、呼吸抑制、恶心、呕吐、头晕、记忆缺陷、神经元功能障碍、神经元死亡、视觉障碍、精神活动受损、耐受、成瘾、幻觉、嗜睡、肌阵挛反射、内分泌病或它们的组合。

[0167] 当客观或主观地衡量某种作用(例如,困倦、疼痛等)时,可使用评价客观或主观作用的任何合适的方法。例子包括个体用于评价的视觉或数字标尺等,例如用于评价疼痛的利克特量表。另一个例子包括用于衡量困倦的入睡前的等待时间或用于衡量注意力、精神活动、记忆力等的标准试验。这些和其它由客观观察者、个体或两者进行的 CNS 作用的客观和主观评价方法是本领域众所周知的。

[0168] 如本文所用,术语“胎儿作用”包括引入母体系统的物质对胎儿产生的任何作用。作用可以是急性或慢性的。作用可以是生物化学、细胞、组织水平、器官水平、多器官水平、或整个有机体水平。

[0169] 如本文所用,术语“治疗作用”包括治疗效果和/或预防效果。治疗效果指根除或缓解被治疗的根本(underlying)疾病。并且,通过根除或缓解与根本疾病相关的一种或多种生理学症状可实现治疗效果,从而在患者中观察到改善,尽管患者仍然患有根本疾病。对于预防效果,将组合物给予具有发生特定疾病风险的患者或表现一种或多种疾病生理学症状的患者,即使尚未对疾病进行诊断。预防作用包括:延迟或消除疾病或病症的发生,延迟或消除疾病或病症症状的发生,延缓、停止或逆转疾病或病症进程、或它们的任意组合。

[0170] 如本文所用,术语“生理区室”包括生理学结构,例如器官或器官组或胎儿区室,或存在从生理学结构或空间内部排除化合物或试剂的生理学或化学屏障的空间。这些生理区室包括中枢神经系统、胎儿区室和器官内包含的内部结构,例如卵巢和睾丸。

[0171] A. 镇痛药

[0172] 本发明组合物和方法包括联合使用一种或多种镇痛药与降低镇痛药 CNS 作用的试剂如 BBB 转运蛋白调节剂。

[0173] 镇痛药是用于降低或消除疼痛的试剂。镇痛药(通俗地称为止痛药)是用于缓解疼痛和实现镇痛(“疼痛缺失”)的不同药物组的任意成员。镇痛药以多种方式对外周和中枢神经系统起作用;镇痛药可用于缓解症状,广义地包括两大类:1)阿片类镇痛药;2)非阿片类镇痛药,包括止痛和解热剂、非甾体抗炎药物、扑热息痛(acetaminophen)、对乙酰氨基酚(paracetamol)、吲哚美辛、三环抗抑郁药(例如,地昔帕明、丙米嗪、amitriptyline、去甲替林)、抗惊厥药(例如,卡马西平、丙戊酸盐)、和 5-羟色胺重摄取抑制剂(例如,氟西汀、帕罗西汀(paraoxetine)、舍曲林)、混合的 5-羟色胺-去甲肾上腺素重摄取抑制剂(例如,文拉法辛、度洛西汀)、5-羟色胺受体激动剂和拮抗剂、胆碱能(毒蕈碱和烟碱)镇痛药、肾上腺素能药和神经肽拮抗剂。

[0174] 在一个实施方式中,镇痛药选自:羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢化吗啡、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多和托吡酯。

[0175] 1. 阿片类镇痛药

[0176] 在采用镇痛药的一些本发明实施方式中,镇痛药为阿片类。阿片类结合主要在 CNS 和外周神经系统中的立体特异性受体。 μ 、 κ 和 δ 阿片受体是主要负责镇痛作用的受体。活化 μ 受体不仅产生镇痛作用而且通常具有呼吸抑制、成瘾和欣快的不良作用。 κ 受体

通常位于脊髓中,有助于脊麻,但同时引起瞳孔缩小和镇静。 δ 受体也与镇痛有关。过量阿片类镇痛药不存在天花板效应。因此,副作用也随着剂量的增加而增加。最常见的是胃肠道副作用,例如便秘、恶心和胃疼。镇静作用也是常见的。

[0177] 如果疼痛仍然使人虚弱无力,临床医生可选择使用更强的麻醉药品。吗啡是纯的激动剂,具有优良的镇痛作用。其它混合的激动剂 / 拮抗剂阿片类制剂,例如喷他佐辛、纳布啡和布托啡诺将选择性阻断 μ 受体并激活 κ 受体。这些药物显示天花板效应。部分激动剂类似地通过激活 μ 受体和阻断 κ 位置的占据而起作用。

[0178] 用于治疗疼痛并用于本发明实施方式中的阿片类生物碱包括:吗啡(硫酸吗啡)、可待因和副吗啡。半合成衍生物包括:二醋吗啡(海洛英)、羟考酮、氢可酮、二氢可待因、氢吗啡酮、羟吗啡酮和尼可吗啡。合成阿片类包括:苯基庚胺如美沙酮和盐酸左旋乙酰胺美沙酮(LAAM);苯基哌啶如哌替啶(度冷丁)、芬太尼、阿华吩坦尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、凯托米酮和卡芬坦尼;二苯基丙胺衍生物如丙氧芬、右丙氧芬、右吗拉胺、贝齐米特和哌替米特;苯并吗啡烷衍生物如喷他佐辛和非那佐辛;奥列巴文(oripavine)衍生物如丁丙诺啡;和左吗南衍生物如布托啡诺和环丁甲羟氢吗啡(nalbufine);以及其它阿片类,例如地佐辛、埃托啡、替利定、曲马多、洛哌丁胺、纳布啡、右美沙芬和二苯氧基酯。包含阿片类的镇痛组合包括:例如可待因 / 扑热息痛、可待因 / 阿斯匹林、氢可酮 / 扑热息痛、氢可酮 / 布洛芬、羟考酮 / 扑热息痛、羟考酮 / 阿斯匹林、丙氧芬 / 阿斯匹林或扑热息痛的镇痛组合。

[0179] 在一些实施方式中,本发明组合物和方法包括联合使用阿片类镇痛药与降低阿片类镇痛药 CNS 作用的试剂如 BBB 转运蛋白调节剂。在一些实施方式中,阿片类是羟考酮、氢可酮、芬太尼、氢化吗啡、左啡诺、吗啡、美沙酮或曲马多。在一些实施方式中,阿片类是羟考酮、氢可酮、美沙酮或曲马多。在一些实施方式中,阿片类是羟考酮。在一些实施方式中,阿片类是氢可酮。在一些实施方式中,阿片类是美沙酮。在一些实施方式中,阿片类是曲马多。

[0180] 真正的阿片类没有天花板效应,但剂量常常受到 CNS 作用的限制。因此,本发明组合物和方法可在需要时通过增加剂量更多地缓解疼痛,而不增加 CNS 作用或使 CNS 作用增加较少。在一些实施方式中,本发明方法和组合物可使给一定剂量的阿片类的疼痛缓解作用更强,在一些实施方式中伴随着 CNS 作用的降低。

[0181] 2. 非阿片类镇痛药

[0182] 在一些实施方式中,本发明包括使用非阿片类镇痛药。在一些实施方式中,非阿片类镇痛药与降低非阿片类镇痛药 CNS 作用的试剂联合使用。在一些实施方式中,非阿片类镇痛药与其它镇痛药、降低非阿片类镇痛药的 CNS 作用和 / 或其它镇痛药的 CNS 作用的试剂一起使用。

[0183] 抗抑郁药和抗惊厥药在神经病和其它阿片类不敏感疼痛病症中,通常使用抗抑郁药如三环抗抑郁药(“TCA”)和抗惊厥药疗法。

[0184] 假说认为 TCA 具有其自身的镇痛作用、强化麻醉作用、和以镇痛的作用模式治疗神经性疼痛。示例性 TCA 包括:阿米替林、阿莫沙平、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、丙米嗪、去甲替林、普罗替林和曲米帕明。

[0185] 此外,可使用其它类型的抗抑郁药来治疗(例如)慢性疼痛。它们包括:依他普仑、舍曲林、西酞普兰、帕罗西汀、Paroxetine、控释、氟西汀、文拉法辛;瑞波西汀、米那普仑、

米尔塔扎平、奈法唑酮、度洛西汀 (Duloxetine) 丁氨苯丙酮、马普替林、米安色林、曲唑酮、右哌甲酯 (Dexmethylphenidate)、哌甲酯、和阿米庚酸、每周氟西汀、氟伏沙明、奥氮平 / 氟西汀组合。

[0186] 可使用抗惊厥药如卡马西平、托吡酯、加巴喷丁和普加巴林来治疗神经性疼痛如三叉神经痛。美西律和氯硝西泮在其它神经元介导的疼痛类型中也是有用的。其它抗惊厥药包括：二钾氯氮卓、地西泮、乙琥胺、乙苯妥英、非尔氨酯、磷苯妥英、拉莫三嗪、左乙拉西坦、劳拉西泮、美芬妥英、甲苯比妥、奥卡西平、戊巴比妥钠、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、噻加宾、三甲双酮和丙戊酸。

[0187] 在一些实施方式中，本发明组合物和方法包括联合使用抗惊厥药与降低抗惊厥药 CNS 作用的试剂如 BBB 转运蛋白调节剂。在一些实施方式中，抗惊厥药是加巴喷丁、普加巴林或托吡酯。在一些实施方式中，抗惊厥药是加巴喷丁。在一些实施方式中，抗惊厥药是普加巴林。在一些实施方式中，抗惊厥药是托吡酯。

[0188] 抗炎化合物甾体和非甾体抗炎化合物也可用于缓解疼痛，可用于本发明 组合物和方法中。

[0189] 适用于本发明的甾体抗炎药非限制性的例子包括皮质类固醇，例如氢化可的松、羟基曲安西龙、 α -甲基地塞米松、地塞米松-磷酸酯、倍氯美松双丙酸酯、氯倍他索戊酸酯、地奈德、去氧米松、醋酸脱氧皮质酮、地塞米松、二氯松、双醋二氟拉松、双氟皮甾松戊酸酯、fludrenolone、氟氯奈德、氟氢可的松、特戊酸二氟美松、氟西奈德 (fluosinolone acetonide)、氟轻松、flucortone butylesters、氟可龙、氟泼尼定醋酸酯、氟羟可舒松、哈西奈德、氢化可的松醋酸酯、氢化可的松丁酸酯、甲泼尼龙、曲安奈德、可的松、可托多松、flucetonide、氟氢可的松、difluorosone diacetate、fluradrenolone、氟氢可的松、difluorosone diacetate、fluradrenolone acetonide、甲羟松、amcinafel、安西非特、倍他米松及其酯的平衡、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、clocortelone、clescinolone、二氯松、diflurprednate、氟二氯松、氟尼缩松、氟米龙 (fluoromethalone)、氟培龙、氟泼尼龙、氢化可的松戊酸酯、氢化可的松环戊丙酸酯、氢可他酯、甲泼尼龙、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、倍氯美松双丙酸酯、曲安西龙以及它们的混合物。优选使用的甾体抗炎药是氢化可的松。

[0190] 本发明中使用的其它非阿片类镇痛药包括非甾体抗炎化合物。NSAIDs 典型地用作镇痛药、解热药和抗炎药。虽然因为扑热息痛不具有抗炎作用而通常不归类为 NSAID，它具有类似的镇痛作用且常常类似地使用。水杨酸酯在体内水解形成水杨酸，而水杨酰胺和二氟尼柳具有类似的结构和功能但不水解。在炎症部位，通常 NSAIDs 通过不可逆地乙酰化环氧合酶而抑制前列腺素合成，并可抑制一氧化氮合成酶、TNF- α 、IL-1 和改变其它淋巴细胞活性，降低炎症。已显示双氯芬酸、布洛芬、吲哚美辛和酮洛芬具有直接镇痛活性。临床上，NSAIDs 典型地用于轻度到中度疼痛，对于一些类型的疼痛通常考虑使用，最显著地用于术后疼痛，比阿片类更有效。

[0191] 用于控制疼痛的 NSAIDs 包括：水杨酸酯，例如阿司匹林、水杨酸甲酯和二氟尼柳；芳基链烷酸，例如吲哚美辛、舒林酸、双氯芬酸和托美丁；N-芳基邻氨基苯甲酸（灭酸），例如甲芬那酸和 meclofenamate；昔康类，例如吡罗昔康和美洛昔康；考昔类，例如塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、帕瑞考昔和艾托考昔；硫酰替苯胺，例如尼美舒利；萘烷酮，例如萘丁美酮；邻氨基苯甲酸，例如吡唑烷酮和苯基保泰松；丙酸，例如非诺洛芬、氟比洛芬、

布洛芬、酮洛芬、萘普生和奥沙普秦；吡喃羧酸，例如依托度酸；pyrrolizine 羧酸，例如酮咯酸；和羧酸。

[0192] 也可使用镇静催眠药，包括结合 GABA_A 受体的药物，例如苯并二氮杂卓类（包括阿普唑仑、利眠宁、氯卓酸钾、氯硝西洋、地西洋、艾司唑仑、氟西洋、哈拉西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、奥沙西洋、夸西洋、替马西洋、三唑仑）、巴比妥酸酯类（例如，异戊巴比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥）、和非苯并二氮杂卓类（例如，唑吡坦和扎来普隆）、以及苯并二氮杂卓类拮抗剂（例如氟马西尼）。其它镇静催眠药通过非 -GABA- 能机制起作用，例如通过与 5-羟色胺和多巴胺受体相互作用，包括丁螺环酮、isapirone、geprirone 和坦度螺酮。较老的药物通过尚未清楚阐明的机制起作用，包括水合氯醛、乙氯维诺、甲丙氨酯和副醛。

[0193] 麦角生物碱类可用于治疗（例如）偏头痛，作用于多个靶点，包括 α 肾上腺素受体、5-羟色胺受体和多巴胺受体。它们包括溴隐亭、卡麦角林、培高利特、麦角新碱、麦角胺、麦角酰二乙胺和美西麦角。可获得的制剂包括：二氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、麦角胺酒石酸酯和甲基麦角新碱。

[0194] 3. 其它降低疼痛的模式

[0195] 在一些实施方式中，本发明组合物和方法包括联合使用镇痛药与 BBB 转运蛋白调节剂，进一步联合其它降低疼痛的模式。治疗也可通过按摩、超声、延展、牵引、水疗法或施加热和冷等机械模式。也可使用经皮电刺激神经疗法（TENS）或微电流疗法（MET）的电模式。其它疗法如磁性生物刺激、针灸、脉冲信号疗法、物理疗法和电医疗都被用于治疗疼痛病症。还采用了替代疗法和中医方法。作为疼痛治疗或诊断方案的一部分，可利用引入局部麻醉剂、或很少使用的神经破坏剂导致的神经阻断，通常与甾体联合使用。

[0196] B. 非 - 镇痛药

[0197] 本发明方法和组合物也可使用非镇痛治疗剂。

[0198] 因此，本文使用的其它合适的药物包括：利尿药、加压素、影响水、凝乳酶、血管紧张素肾保留的试剂、用于治疗心肌缺血的试剂、抗高血压药、血管紧张素转换酶抑制剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、用于治疗高胆固醇血症的试剂和用于治疗血脂障碍的试剂。

[0199] 其它合适的药物包括：用于控制胃酸的药物、用于治疗消化性溃疡的试剂、用于治疗胃食管返流疾病的试剂、促运动药、止吐药、肠易激综合征药物、腹泻药物、便秘药物、炎性肠病药物、胆道疾病药物、胰脏疾病药物。本发明化合物和方法可用于调节药物转运，这些药物包括用于治疗原虫感染的药物、用于治疗疟疾、阿米巴病、贾第虫病、滴虫病、锥虫病、和 / 或利什曼病的药物、和 / 或用于蠕虫病化学治疗的药物。其它药物包括：抗微生物剂、磺胺类、甲氧苄氨嘧啶 - 磺胺甲基异噁唑啉诺酮类、和用于尿路感染的药物、青霉素类、先锋霉素类、和其它 β -内酰胺类抗生素、包含氨基糖苷的试剂、蛋白质合成抑制剂、用于结核病、鸟分枝杆菌复杂疾病、和麻风病化学治疗的药物、抗真菌剂、抗病毒剂，包括非逆转录病毒药物和抗逆转录病毒药物。

[0200] 此外，还可调节用于免疫调节的药物，例如免疫调节剂、免疫抑制剂、耐受原和免疫刺激剂。此外，还可调节作用于血和造血器官的药物、造血试剂、生长因子、矿物质和维生素、抗凝血剂、溶血栓药和抗血小板药物。本发明还可用于调节以下试剂的转运：激素和激素拮抗剂、脑垂体激素及其下丘脑释放因子、甲状腺和抗甲状腺药物、雌激素和下丘脑释放因子、雄激素、促肾上腺皮质激素；肾上腺皮质类固醇及其合成类似物；肾上腺皮质激素合

成和作用的抑制剂、胰岛素、口服降血糖药、以及内分泌腺药理、影响钙化和骨周转的试剂；钙、磷酸盐、甲状旁腺素、维生素 D、降钙素和其它化合物。还可调节维生素如水溶性维生素、维生素 B 复合物、抗坏血酸、脂溶性维生素、维生素 A、K 和 E 的转运。其它合适的药物参见 Goodman 和 Gilman 的“The Pharmacological Basis of Therapeutics”，第 10 版，Hardman、Limbird 和 Gilman 编，或 Physician's Desk Reference，其内容都通过引用包括在此。

[0201] 抗高血压药在一些实施方式中，本发明组合物和方法包括联合使用抗高血压药与降低抗高血压药 CNS 作用的试剂如 BBB 转运蛋白调节剂。

[0202] 本发明方法和组合物中使用的抗高血压药的例子包括但不限于：阿替洛尔、卡托普利、可乐定、胍乙啶、胍屈嗪、氢化氯噻嗪、赖诺普利、氯沙坦、甲基多巴、米诺地尔、硝苯地平、哌唑嗪、普萘洛尔、利舍平、维拉帕米；中枢降压药 (centrally acting sympathoplegic drug)，例如甲基多巴、可乐定、胍那苄、胍法辛；神经节阻断剂，例如美卡拉明；肾上腺素能神经元阻断剂，例如胍乙啶、胍那决尔、倍他尼定、胍啶啉、利舍平；肾上腺素受体拮抗剂，例如普萘洛尔；其它 β -肾上腺素受体-阻断剂，例如美托洛尔、纳多洛尔、卡替洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、吲哚洛尔、醋丁洛尔、喷布洛尔、拉贝洛尔、卡维地洛、艾司洛尔、噻吗洛尔；哌唑嗪和其它 α 阻断剂，例如哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪；其它 α 肾上腺素受体阻滞剂，例如吡那地尔、乌拉地尔、色满卡林；非选择性试剂、酚妥拉明和酚苄明；血管扩张剂，例如胍屈嗪和米诺地尔；硝普钠、二氮嗪、非诺多泮；钙通道阻滞剂，例如维拉帕米、地尔硫卓和双氢奎尼丁家族（氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平和尼索地平）；血管紧张素抑制剂，例如肾素、血管紧张素、醛固酮；血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂，例如卡托普利、依那普利、赖诺普利、贝那普利、福辛普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、群多普利；血管紧张素受体阻滞剂，例如氯沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦和替米沙坦、和 olmesartan。

[0203] 抗感染剂在一些实施方式中，本发明组合物和方法包括联合使用抗感染剂与降低抗菌剂 CNS 作用的试剂，例如 BBB 转运蛋白调节剂。

[0204] 本发明中使用的抗感染剂非限制性的例子包括： β -内酰胺类药物、喹诺酮药物、环丙沙星、诺氟沙星、四环素、阿米卡星、2,4,4'-三氯代-2'-羟基二苯基醚、3,4,4'-三氯碳酸苯胺、苯氧乙醇、苯氧丙醇、苯氧异丙醇、多西环素、卷曲霉素、氯己定、金霉素、土霉素、乙胺丁醇、羟乙磺酸己氧苯肼、双唑泰栓、喷他脒、庆大霉素、卡那霉素、林可霉素、美他环素、乌洛托品、米诺环素、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、链霉素、妥布霉素、咪康唑、盐酸四环素、红霉素、红霉素芯、依托红霉素、红霉素硬脂酸脂、硫酸阿米卡星、盐酸多西环、硫酸卷曲霉素、葡萄糖酸洗必太、盐酸洗必太、盐酸金霉素、盐酸土霉素、盐酸克林霉素、盐酸乙胺丁醇、盐酸甲硝唑盐酸盐、盐酸喷他脒、硫酸庆大霉素、硫酸卡那霉素、盐酸林可霉素、盐酸甲烯土霉素、马尿酸乌洛托品、扁桃酸乌洛托品、盐酸米诺环素、硫酸新霉素、硫酸奈替米星、硫酸巴龙霉素、硫酸链霉素、硫酸妥布霉素、盐酸咪康唑、amanafadine hydrochloride、amanafadine sulfate、羟甲辛吡酮、对氯间二甲酚、制霉菌素、托萘酯、巯氧吡啶锌和克霉唑。

[0205] V. 组合物

[0206] 一方面，本发明提供了组合物，它包含能够降低或消除一种或多种物质的中枢神

经系统 (CNS) 和 / 或胎儿作用的试剂。在一些实施方式中,所述物质是治疗剂,与其并行给予降低 CNS 作用的试剂。如本文所用,“并行给予”、“联合给予”及其语法等价形式包括给予动物两种或多种试剂使得在动物体内同时存在这些试剂和 / 或其代谢物。并行给予包括同时给予独立的组合物,在不同的时间给予独立的组合物或给予存在两种试剂的组合物。

[0207] 在一些实施方式中,本发明提供了组合物,组合物包含治疗剂与降低或消除该治疗剂中枢神经系统 (CNS) 和 / 或胎儿作用的试剂的组合。在一些实施方式中,本发明提供还包含药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方式中,药物组合物适合口服给予。在有关实施方式中,药物组合物适合经皮给予。在一些实施方式中,药物组合物适合注射。其它给药形式也适用于本发明药物组合物的实施方式,如本文所述。

[0208] 在一些实施方式中,BBB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。在一些实施方式中,BBB 转运蛋白调节剂是 BBB 转运蛋白活化剂。在一些实施方式中,BBB 转运蛋白调节剂是 P-gP 调节剂。

[0209] 在一些实施方式中,BBB 转运蛋白调节剂包括多酚。在其它实施方式中,使用能够通过非 BBB 转运蛋白介导的机制降低治疗剂 CNS 作用或能够通过 BBB 转运蛋白介导的机制和非 BBB 转运蛋白介导的机制降低治疗剂 CNS 作用的多酚。在一些采用多酚的实施方式中,多酚是黄酮类。在一些采用多酚的实施方式中,多酚选自:槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素和表儿茶素。在一些采用多酚的实施方式中,多酚是黄酮醇。在一些实施方式中,黄酮醇选自:槲皮素、高良姜黄素、山奈酚或其组合。在一些实施方式中,黄酮醇是槲皮素。在一些实施方式中,黄酮醇是高良姜黄素。在一些实施方式中,黄酮醇是山奈酚。

[0210] 在一些实施方式中,降低治疗剂的 CNS 作用,这些 CNS 作用选自:困倦、注意力不集中、性功能障碍、睡眠障碍、习惯化、依赖性、情绪变化、呼吸抑制、恶心、呕吐、头晕、记忆缺陷、神经元功能障碍、神经元死亡、视觉障碍、精神活动受损、耐受、成瘾、幻觉、嗜睡、肌阵挛反射、内分泌病以及它们的组合。在一些实施方式中,降低的治疗剂的 CNS 作用选自:注意力不集中和睡眠障碍。在一些实施方式中,降低的治疗剂的 CNS 作用是注意力不集中。在一些实施方式中,降低的治疗剂的 CNS 作用是睡眠障碍。

[0211] 在一些实施方式中,治疗剂是镇痛药。在一些实施方式中,镇痛药选自:羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多、托吡酯、二乙酰吗啡、可待因、奥氮平、氢化可的松、泼尼松、舒芬太尼、阿华吩坦尼、卡马西平、拉莫三嗪、多塞平和氟哌啶醇。在一些实施方式中,镇痛药选自:羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、吗啡、美沙酮、托吡酯、二乙酰吗啡、可待因、奥氮平、氢化可的松、泼尼松、舒芬太尼、阿华吩坦尼、卡马西平、拉莫三嗪、多塞平和氟哌啶醇。在一些实施方式中,镇痛药选自:羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多和托吡酯。在一些实施方式中,镇痛药选自羟考酮和加巴喷丁。在一些实施方式中,镇痛药是羟考酮。在一些实施方式中,镇痛药是加巴喷丁。在一些实施方式中,镇痛药是氢可酮。

[0212] 在一些实施方式中,镇痛药是阿片类镇痛药。阿片类镇痛药如本文所述。在一些实施方式中,组合物包含选自下组的阿片类镇痛药:羟考酮、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮、左

啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多、二乙酰吗啡、可待因、舒芬太尼和阿华吩坦尼。在一些实施方式中,组合物包含选自下组的阿片类镇痛药:羟考酮、氢可酮、美沙酮和曲马多。在一些实施方式中,组合物包含选自下组的阿片类镇痛药:羟考酮、氢可酮和美沙酮。在一些实施方式中,阿片类镇痛药是羟考酮。在一些实施方式中,阿片类镇痛药是氢可酮。在一些实施方式中,阿片类镇痛药是美沙酮。

[0213] 在一些实施方式中,镇痛药是非阿片类镇痛药。非阿片类镇痛药如本文所述。在一些实施方式中,组合物包含选自下组的非阿片类镇痛药:加巴喷丁、普加巴林、托吡酯、奥氮平、氢化可的松、泼尼松、卡马西平、拉莫三嗪、多塞平和氟哌啶醇。在一些实施方式中,非阿片类镇痛药是加巴喷丁。在一些实施方式中,非阿片类镇痛药是普加巴林。

[0214] 镇痛药,例如阿片和非阿片类镇痛药的组合是本领域已知的,也可用于本发明组合物中。

[0215] 在一些实施方式中,组合物包含非镇痛性治疗剂。在一些实施方式中,非镇痛性治疗剂选自:抗高血压药、血管扩张剂、巴比妥酸盐、膜稳定剂、心脏稳定剂、糖皮质激素、抗感染药。在一些实施方式中,非镇痛性治疗剂是抗高血压药。在一些实施方式中,非镇痛性治疗剂是抗感染药。

[0216] 在一些实施方式中,本发明提供了包含治疗剂与血脑屏障 (BBB) 转运蛋白调节剂的组合物,其中,当给予动物该组合物时,所述治疗剂存在的量足以产生治疗作用,而与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的 CNS 作用相比,所述 BBB 转运蛋白调节剂存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的 CNS 作用相比,治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 95% 以上。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的 CNS 作用相比,治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 5%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的 CNS 作用相比,治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 10%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的 CNS 作用相比,治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 15%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的 CNS 作用相比,治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 20%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂时的 CNS 作用相比,治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用基本上消除。如本文所用,“基本上消除”包括当与 BBB 转运蛋白调节剂联合给予时,治疗剂没有可测量的或没有统计学显著性的 CNS 作用 (一种或多种 CNS 作用)。

[0217] 因此,在一些实施方式中,本发明提供了包含多酚如黄酮醇和镇痛药的组合物,其中,当给予动物该组合物时,所述镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而与没有多酚如黄酮醇的中枢神经系统 (CNS) 作用相比,所述多酚如黄酮醇存在的量足以将镇痛药的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以上,如本文所述。CNS 作用可以是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中,CNS 作用是注意力不集中。在一些实施方式中,CNS 作用是睡眠障碍。

[0218] 在一些实施方式中,本发明提供包含黄酮醇和阿片类镇痛药的组合物,其中当给予动物该组合物时,所述阿片类镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而与没有黄酮醇的中枢神经系统 (CNS) 作用相比,所述黄酮醇存在的量足以将阿片类镇痛药的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以上,如本文所述。CNS

作用可以是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中, CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中, CNS 作用是睡眠障碍。

[0219] 在一些实施方式中, 本发明提供组合物, 所述组合物包含黄酮醇, 即槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素或其组合; 与阿片类镇痛药, 即羟考酮、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多、二乙酰吗啡、可待因、舒芬太尼、阿华吩坦尼或其组合, 其中当给予动物该组合物时, 所述阿片类镇痛药存在的量足以产生镇痛作用, 而与没有黄酮醇的 CNS 作用相比, 所述黄酮醇存在的量足以将阿片类镇痛药的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以上, 如本文所述。CNS 作用可以是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中, CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中, CNS 作用是睡眠障碍。

[0220] 在一些实施方式中, 本发明提供组合物, 所述组合物包含黄酮醇, 即槲皮素、高良姜黄素或山奈酚或其组合; 和阿片类镇痛药, 即羟考酮、美沙酮、氢可酮或曲马多或其组合, 其中, 当给予动物该组合物时, 所述阿片类镇痛药存在的量足以产生镇痛作用, 而与没有黄酮醇的 CNS 作用相比, 所述黄酮醇存在的量足以将阿片类镇痛药的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以上, 如本文所述。CNS 作用可以是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中, CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中, CNS 作用是睡眠障碍。

[0221] 在一些实施方式中, 本发明提供了包含槲皮素和羟考酮的组合物, 其中, 当给予动物该组合物时, 所述羟考酮存在的量足以产生镇痛作用, 而与没有槲皮素的 CNS 作用相比, 所述槲皮素存在量足以将羟考酮的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以上, 如本文所述。CNS 作用可以是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中, CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中, CNS 作用是睡眠障碍。

[0222] 在一些实施方式中, 本发明提供包含黄酮醇和非阿片类镇痛药的组合物, 其中当给予动物该组合物时, 所述非阿片类镇痛药存在的量足以产生镇痛作用, 而与没有黄酮醇的 CNS 作用相比, 所述黄酮醇存在的量足以将非阿片类镇痛药的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以上, 如本文所述。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中, CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中, CNS 作用是睡眠障碍。

[0223] 在一些实施方式中, 本发明提供组合物, 所述组合物包含黄酮醇, 即槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素或其组合; 和非阿片类镇痛药, 即加巴喷丁、普加巴林、托吡酯、奥氮平、氢化可的松、泼尼松、卡马西平、拉莫三嗪、多塞平或氟哌啶醇。或其组合, 其中, 当给予动物该组合物时, 所述非阿片类镇痛药存在的量足以产生镇痛作用, 而与没有黄酮醇的 CNS 作用相比, 所述黄酮醇存在的量足以将非阿片类镇痛药的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以

上,如本文所述。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中, CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中, CNS 作用是睡眠障碍。

[0224] 在一些实施方式中,本发明提供组合物,所述组合物包含黄酮醇,即槲皮素、高良姜黄素或山奈酚或其组合;和非阿片类镇痛药,即加巴喷丁、劳拉西泮、盐酸环苯扎林或卡立普多,其中,当给予动物该组合物时,所述非阿片类镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而与没有黄酮醇的 CNS 作用相比,所述黄酮醇存在的量足以将非阿片类镇痛药的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以上,如本文所述。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中, CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中, CNS 作用是睡眠障碍。

[0225] 在一些实施方式中,本发明提供包含槲皮素和加巴喷丁的组合物,其中当给予动物该组合物时,所述加巴喷丁存在的量足以产生镇痛作用,而与没有槲皮素的 CNS 作用相比,所述槲皮素存在的量足以将加巴喷丁的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以上,如本文所述。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中, CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中, CNS 作用是睡眠障碍。

[0226] 在一些实施方式中,本发明提供包含槲皮素和普加巴林的组合物,其中,当给予动物该组合物时,所述普加巴林存在的量足以产生镇痛作用,而与没有槲皮素的 CNS 作用相比,所述槲皮素存在的量足以将普加巴林的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量。可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或 20% 以上,如本文所述。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中, CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中, CNS 作用是睡眠障碍。

[0227] 在一些实施方式中,当给予动物组合物时,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的 CNS 作用和治疗作用相比, BBB 转运蛋白调节剂存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用降低可测量的量并将治疗剂的治疗作用增加可测量的量。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用平均增加至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 95% 以上。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用平均增加至少约 5%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用平均增加至少约 10%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用平均增加至少约 15%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用平均增加至少约 20%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用平均增加至少约 30%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用平均增加至少约 40%。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的治疗作用相比,治疗剂的治疗作用平均增加至少约 50%。

[0228] 因此,在一些实施方式中,本发明提供包含 BBB 转运蛋白调节剂的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的 CNS 作用和治疗作用相比,所述 BBB 转运蛋白调节剂存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 5% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 5%。在一些实施方式中,本发明提供包含 BBB 转运蛋白调节剂的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有 BBB 转运蛋白调

节剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述 BBB 转运蛋白存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 10% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 10%。在一些实施方式中,本发明提供包含 BBB 转运蛋白调节剂的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述 BBB 转运蛋白存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 20% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 20%。在一些实施方式中,本发明提供包含 BBB 转运蛋白调节剂的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述 BBB 转运蛋白存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 10% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 20%。在一些实施方式中,本发明提供包含 BBB 转运蛋白调节剂的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述 BBB 转运蛋白存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 10% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 30%。在一些实施方式中,本发明提供包含 BBB 转运蛋白调节剂的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述 BBB 转运蛋白存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 10% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 40%。在一些实施方式中,本发明提供包含 BBB 转运蛋白调节剂的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有 BBB 转运蛋白调节剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述 BBB 转运蛋白存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 10% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 50%。

[0229] 在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如黄酮醇如槲皮素)的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有多酚(例如黄酮醇如槲皮素)时给予治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述多酚(例如黄酮醇如槲皮素)存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 5% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 5%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如黄酮醇如槲皮素)的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有多酚(例如黄酮醇如槲皮素)时给予治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述多酚(例如黄酮醇如槲皮素)存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 10% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 10%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如黄酮醇如槲皮素)的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有多酚(例如黄酮醇如槲皮素)时给予治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述多酚(例如黄酮醇如槲皮素)存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 20% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 20%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如黄酮醇如槲皮素)的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有多酚(例如黄酮醇如槲皮素)时给予治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述多酚(例如黄酮醇如槲皮素)存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 10% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 20%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如黄酮醇如槲皮素)的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有多酚(例如黄酮醇如槲皮素)时给予治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用和治疗作用相比,所述多酚(例如黄酮醇如槲皮素)存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 作用平均降低至少约 10% 并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 30%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例

如黄酮醇如槲皮素)的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有多酚(例如黄酮醇如槲皮素)时给予治疗剂的 CNS 作用和治疗作用相比,所述多酚(例如黄酮醇如槲皮素)存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统(CNS)作用平均降低至少约 10%并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 40%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如黄酮醇如槲皮素)的组合物,当与治疗剂联合给予动物该组合物时,与没有多酚(例如黄酮醇如槲皮素)时给予治疗剂的 CNS 作用和治疗作用相比,所述多酚(例如黄酮醇如槲皮素)存在的量足以将治疗剂的中枢神经系统(CNS)作用平均降低至少约 10%并将治疗剂的治疗作用平均增加至少约 50%。

[0230] 在示例性实施方式中,本发明提供组合物,所述组合物包含多酚,即槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素或其组合;和镇痛药,例如阿片类或非阿片类镇痛药,其中,所述镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而所述多酚存在的量可有效地将镇痛药的 CNS 作用降低可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20%以上,如本文所述)并将镇痛药的镇痛作用增加可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20%以上,如本文所述)。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中,CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中,CNS 作用是睡眠障碍。

[0231] 在示例性实施方式中,本发明提供组合物,所述包含黄酮醇,即槲皮素、高良姜黄素或山奈酚;和镇痛药,即羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多、托吡酯、二乙酰吗啡、可待因、奥氮平、氢化可的松、泼尼松、舒芬太尼、阿华吩坦尼、卡马西平、拉莫三嗪、多塞平或氟哌啶醇,其中,所述镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而所述多酚存在的量可有效地将镇痛药的 CNS 作用降低可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20%以上,如本文所述)并将镇痛药的镇痛作用增加可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20%以上,如本文所述)。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中,CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中,CNS 作用是睡眠障碍。

[0232] 在示例性实施方式中,本发明提供组合物,所述组合物包含黄酮醇,即槲皮素、高良姜黄素或山奈酚;和镇痛药,即羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多、托吡酯、二乙酰吗啡、可待因、奥氮平、氢化可的松、泼尼松、舒芬太尼、阿华吩坦尼、卡马西平、拉莫三嗪、多塞平或氟哌啶醇,其中,所述镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而所述黄酮醇存在的量可有效地将镇痛药的 CNS 作用降低可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20%以上,如本文所述)并将镇痛药的镇痛作用增加可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20%以上,如本文所述)。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中,CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中,CNS 作用是睡眠障碍。

[0233] 在其它示例性实施方式中,本发明提供组合物,所述组合物包含黄酮醇,即槲皮素、高良姜黄素或山奈酚;和镇痛药,即羟考酮、氢可酮、美沙酮、曲马多、加巴喷丁、劳拉西泮、盐酸环苯扎林或卡立普多,其中,所述镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而所述黄酮醇存在的量可有效地将镇痛药的 CNS 作用降低可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20

或 20% 以上,如本文所述) 并将镇痛药的镇痛作用增加可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上,如本文所述)。CNS 作用可以是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中,CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中,CNS 作用是睡眠障碍。

[0234] 在又一些示例性实施方式中,本发明提供组合物,所述组合物包含黄酮醇,即槲皮素、高良姜黄素或山奈酚;和镇痛药,即羟考酮或加巴喷丁,其中,所述镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而所述黄酮醇存在的量可有效地将镇痛药的 CNS 作用降低可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上,如本文所述) 并将镇痛药的镇痛作用增加可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上,如本文所述)。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中,CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中,CNS 作用是睡眠障碍。

[0235] 在又一些示例性实施方式中,本发明提供包含槲皮素和羟考酮的组合物,其中,所述羟考酮存在的量足以产生镇痛作用,而槲皮素存在的量可有效得将羟考酮的 CNS 作用降低可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上,如本文所述) 并将羟考酮的镇痛作用增加可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上,如本文所述)。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中,CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中,CNS 作用是睡眠障碍。

[0236] 在又一些示例性实施方式中,本发明提供包含槲皮素和加巴喷丁的组合物,其中,所述加巴喷丁存在的量足以产生镇痛作用而所述槲皮素存在的量可有效地将加巴喷丁的 CNS 作用降低可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上,如本文所述) 并将加巴喷丁的镇痛作用增加可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上,如本文所述)。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中,CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中,CNS 作用是睡眠障碍。

[0237] 在又一些示例性实施方式中,本发明提供包含槲皮素和普加巴林的组合物,其中,所述普加巴林存在的量足以产生镇痛作用而所述槲皮素存在的量可有效地将普加巴林的 CNS 作用降低可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上,如本文所述) 并将普加巴林的镇痛作用增加可测量的量(例如,平均至少约 5、10、15、20 或 20% 以上,如本文所述)。CNS 作用是如本文所述的任何 CNS 作用。在一些实施方式中,CNS 作用是注意力缺失。在一些实施方式中,CNS 作用是睡眠障碍。

[0238] 优选在一组正常人体对象中计算本文所用的“平均值”,该组至少约为 3 位人体对象,优选至少约 5 位人体对象,优选至少约 10 位人体对象,甚至更优选至少约 25 位人体对象,最优选至少约 50 位人体对象。

[0239] 在一些实施方式中,本发明提供包含治疗剂和 BBB 转运蛋白调节剂(例如多酚如黄酮醇)的组合物。在一些实施方式中,一种或多种治疗剂和/或 BBB 转运蛋白调节剂(例如多酚如黄酮醇)的浓度小于 100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、或 0.0001% (w/w、w/v 或 v/v)。

[0240] 在一些实施方式中,一种或多种治疗剂和 / 或 BBB 转运蛋白调节剂(例如多酚如黄酮类)的浓度大于 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.75%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、或 0.0001% (w/w、w/v 或 v/v)。

[0241] 在一些实施方式中,一种或多种治疗剂和 / 或 BBB 转运蛋白调节剂(例如多酚如黄酮类)的浓度约为 0.0001% -50%、约 0.001% -40%、约 0.01% -30%、约 0.02% -29%、约 0.03% -28%、约 0.04% -27%、约 0.05% -26%、约 0.06% -25%、约 0.07% -24%、约 0.08% -23%、约 0.09% -22%、约 0.1% -21%、约 0.2% -20%、约 0.3% -19%、约 0.4% -18%、约 0.5% -17%、约 0.6% -16%、约 0.7% -15%、约 0.8% -14%、约 0.9% -12%、约 1% -10% (w/w、w/v 或 v/v)。

[0242] 在一些实施方式中,一种或多种治疗剂和 / 或 BBB 转运蛋白调节剂(例如多酚如黄酮类)的浓度约为 0.001% -10%、约 0.01% -5%、约 0.02% -4.5%、约 0.03% -4%、约 0.04% -3.5%、约 0.05% -3%、约 0.06% -2.5%、约 0.07% -2%、约 0.08% -1.5%、约 0.09% -1%、约 0.1% -0.9% (w/w、w/v 或 v/v)。

[0243] 在一些实施方式中,一种或多种治疗剂和 / 或 BBB 转运蛋白调节剂(例如多酚如黄酮类)的浓度等于或小于 10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g 或 0.0001g。

[0244] 在一些实施方式中,一种或多种治疗剂和 / 或 BBB 转运蛋白调节剂(例如多酚如黄酮类)的浓度大于 0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g 或 10g。

[0245] 在一些实施方式中,一种或多种治疗剂和 / 或 BBB 转运蛋白调节剂(例如多酚

如黄酮类)的浓度为 0.0001-10g、0.0005-9g、0.001-8g、0.005-7g、0.01-6g、0.05-5g、0.1-4g、0.5-4g 或 1-3g。

[0246] 在示例性实施方式中,本发明组合物包含槲皮素和羟考酮,其中,槲皮素存在的量约为 1-1000mg、或约 10-1000mg、或约 50-1000mg、或约 100-1000mg、或约 1-500mg、或约 5-500mg、或约 50-500mg、或约 100-500mg、或约 200-1000mg、或约 200-800mg、或约 200-700mg、或约 10mg、或约 25mg、或约 50mg、或约 100mg、或约 200mg、或约 250mg、或约 300mg、或约 400mg、或约 500mg、或约 600mg、或约 700mg、或约 800mg、或约 900mg、或约 1000mg,羟考酮存在的量约为 1-200mg、或约 5-160mg、或约 2.5、5、10、15、20、30、40、80 或 160mg。在一些实施方式中,羟考酮/槲皮素存在约 1/50mg(羟考酮/槲皮素)。在一些实施方式中,羟考酮存在约 5mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 5mg,槲皮素存在约 250mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 5mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 5mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 15mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 15mg,槲皮素存在约 250mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 15mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 15mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 30mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 30mg,槲皮素存在约 200mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 30mg,槲皮素存在约 300mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 30mg,槲皮素存在约 1000mg。

[0247] 例如,在缓释制剂中,羟考酮(例如 OXYCONTIN)存在约 5-200mg 或约 10-160mg 或约 10、20、40、80 或 160mg,槲皮素存在的量约为 1-1000mg、或约 10-1000mg、或约 50-1000mg、或约 100-1000mg、或约 1-500mg、或约 5-500mg、或约 50-500mg、或约 100-500mg、或约 200-1000mg、或约 200-800mg、或约 200-700mg、或约 10mg、或约 25mg、或约 50mg、或约 100mg、或约 200mg、或约 250mg、或约 300mg、或约 400mg、或约 500mg、或约 600mg、或约 700mg、或约 800mg、或约 900mg、或约 1000mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 10mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 10mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 10mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 20mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 20mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 20mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 40mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 40mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 40mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 80mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 80mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 80mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 160mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 160mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,羟考酮存在约 160mg,槲皮素存在约 1000mg。

[0248] 在液体制剂中,羟考酮存在约 1-100mg/ml 或 1-50ng/ml 或 1-20mg/ml、或约 1、5、10 或 20mg/ml,槲皮素存在约 1-1000mg/ml、或约 10-1000mg/ml、或约 50-1000mg/ml、或约 100-1000mg/ml、或约 1-500mg/ml、或约 5-500mg/ml、或约 50-500mg/ml、或约 100-500mg/ml、或约 200-1000mg/ml、或约 200-800mg/ml、或约 200-700mg/ml、或约 10mg/ml、或约 25mg/

ml、或约 50mg/ml、或约 100mg/ml、或约 200mg/ml、或约 250mg/ml、或约 300mg/ml、或约 400mg/ml、或约 500mg/ml、或约 600mg/ml、或约 700mg/ml、或约 800mg/ml、或约 900mg/ml、或约 1000mg/ml。在槲皮素较高水平时,调节稀释剂的类型可提高溶解度。

[0249] 羟考酮 / 槲皮素组合物还可包含其它镇痛药,例如扑热息痛。该组合物中典型的剂量比是本领域已知的,例如羟考酮 / 扑热息痛约为 2.5/325mg、5/325mg 或 5/500mg 或 7.5/325mg 或 7.5/500mg 或 10/325mg 或 10/650mg。任意这些组合物可还包含剂量 10-1000mg、或约 50-500mg、或约 50-200mg、或约 50mg、或约 100mg、或约 200mg、或约 250mg、或约 300mg、或约 400mg、或约 500mg、或约 600mg、或约 700mg、或约 800mg、或约 900mg、或约 1000mg 的槲皮素。

[0250] 在示例性实施方式中,本发明组合物包含槲皮素和加巴喷丁,其中,槲皮素存在的量约为 1-1000mg、或约 10-1000mg、或约 50-1000mg、或约 100-1000mg、或约 1-500mg、或约 5-500mg、或约 50-500mg、或约 100-500mg、或约 200-1000mg、或约 200-800mg、或约 200-700mg、或约 10mg、或约 25mg、或约 50mg、或约 100mg、或约 200mg、或约 250mg、或约 300mg、或约 400mg、或约 500mg、或约 600mg、或约 700mg、或约 800mg、或约 900mg、或约 1000mg,加巴喷丁存在的量约为 100-2000mg、或约 100-800mg、或约 100,300,400,600,或 800mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 200mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 300mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 400mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 600mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 700mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 800mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 900mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 100mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 200mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 300mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 400mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 600mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 700mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 800mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 900mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 300mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 200mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 300mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 400mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 600mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 700mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 800mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 900mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 400mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在

约 200mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在约 300mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在约 400mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在约 600mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在约 700mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在约 800mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在约 900mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 600mg,槲皮素存在约 1000mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 100mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 200mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 300mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 400mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 500mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 600mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 700mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 800mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 900mg。在一些实施方式中,加巴喷丁存在约 800mg,槲皮素存在约 1000mg。

[0251] 在液体制剂中,加巴喷丁存在约 5-500mg/ml、或约 100-500mg/ml、或约 250mg/ml,槲皮素存在约 1-1000mg/ml、或约 10-1000mg/ml、或约 50-1000mg/ml、或约 100-1000mg/ml、或约 1-500mg/ml、或约 5-500mg/ml、或约 50-500mg/ml、或约 100-500mg/ml、或约 200-1000mg/ml、或约 200-800mg/ml、或约 200-700mg/ml、或约 10mg/ml、或约 25mg/ml、或约 50mg/ml、或约 100mg/ml、或约 200mg/ml、或约 250mg/ml、或约 300mg/ml、或约 400mg/ml、或约 500mg/ml、或约 600mg/ml、或约 700mg/ml、或约 800mg/ml、或约 900mg/ml、或约 1000mg/ml。在槲皮素较高水平时,调节稀释剂的类型可提高溶解度。

[0252] 在一些实施方式中,一种或多种治疗剂与 BBB 转运蛋白调节剂(例如,多酚如黄酮类)的摩尔比可为 0.0001:1 到 1:1。不限制本发明的范围,一种或多种治疗剂与 BBB 转运蛋白调节剂(例如,多酚如黄酮类)的摩尔比可约为 0.0001:1 到约 10:1、或约 0.001:1 到约 5:1、或约 0.01:1 到约 5:1、或约 0.1:1 到约 2:1、或约 0.2:1 到约 2:1、或约 0.5:1 到约 2:1、或约 0.1:1 到约 1:1。

[0253] 不限制本发明的范围,每剂量中一种或多种治疗剂与黄酮类的摩尔比可约为 $0.03 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.1 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.04 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.03 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.02 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.01 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.1 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.15 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.2 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.3 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.4 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.5 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.15 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.1 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.2 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.3 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.4 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.5 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.6 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.8 \times 10^{-2}:1$ 、0.01:1、0.1:1、或 0.2:1。在一个实施方式中,治疗剂是羟考酮。在一个实施方式中,黄酮类是槲皮素。

[0254] 不限制本发明的范围,每剂量中一种或多种治疗剂与黄酮类的摩尔比约为 $0.03 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.1 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.04 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.03 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.02 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.01 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.1 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.15 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.2 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.3 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.4 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.5 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.15 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.1 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.2 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.3 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.4 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.5 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.6 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.8 \times 10^{-2}:1$ 、0.01:1、0.1:1;或 0.2:1。在一个实施方式中,治疗剂是芬太尼。在一个实施方式中,黄酮类是槲皮素。

[0255] 不限制本发明的范围,每剂量中一种或多种治疗剂与 BBB 转运蛋白调节剂(例如,

多酚如黄酮类)的摩尔比可约为 0.001:1、0.002:1、0.003:1、0.004:1、0.005:1、0.006:1、0.007:1、0.008:1、0.009:1、0.01:1、0.02:1、0.03:1、0.04:1、0.05:1、0.06:1、0.07:1、0.08:1、0.09:1、0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1、0.9:1、1:1、2:1、3:1、4:1 或 5:1。在一个实施方式中,治疗剂是加巴喷丁或普加巴林。在一个实施方式中,黄酮类是槲皮素。

[0256] A. 药物组合物

[0257] 本发明转运蛋白调节剂通常以药物组合物的形式给予。上文所述药物也以药物组合物的形式给予。当联合使用转运蛋白调节剂与药物时,将两种组分混合成制剂,或将两种组分配制成独立的制剂,组合分别使用或同时使用。

[0258] 因此,本发明提供药物组合物,该组合物包含:作为活性成分的 BBB 转运蛋白调节剂或其药学上可接受的盐和/或配位络合物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂(包括无菌液体溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和辅助剂。

[0259] 本发明还提供药物组合物,该组合物包含作为活性成分的 BBB 转运蛋白调节剂或其药学上可接受的盐和/或配位络合物,治疗剂或其药学上可接受的盐和/或配位络合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂(包括无菌液体溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和辅助剂。

[0260] 可以药学领域众所周知的方式制备这些组合物。

[0261] 口服给予的药物组合物

[0262] 在一些实施方式中,本发明提供口服给予的药物组合物,该组合物包含治疗剂与降低或消除治疗剂中枢神经系统(CNS)和/或胎儿作用的试剂的组合,以及适合口服给予的药物辅料。在一些实施方式中,降低或消除治疗剂 CNS 和/或胎儿作用的试剂是 BBB 转运蛋白调节剂,例如多酚如黄酮醇,如本文所述。

[0263] 在一些实施方式中,本发明提供口服给予的固体药物组合物,该组合物包含:

[0264] (i) 有效量的治疗剂;

[0265] (ii) 有效量的能够降低或消除治疗剂的一种或多种 CNS 作用的试剂;和

[0266] (iii) 适合口服给予的药物辅料。

[0267] 在一些实施方式中,组合物还包含:(iv) 有效量的第二治疗剂。

[0268] 在一些实施方式中,药物组合物是适合口服给予的液体药物组合物。

[0269] 在一些实施方式中,治疗剂是镇痛药。在一些实施方式中,治疗剂是非-镇痛药。在一些实施方式中,治疗剂是阿片类镇痛药。在一些实施方式中,治疗剂是非阿片类镇痛药。在一些实施方式中,能够降低或消除治疗剂的一种或多种 CNS 作用的试剂是 BBB 转运蛋白调节剂,例如 BBB 转运蛋白活化剂。在一些实施方式中,能够降低或消除治疗剂的一种或多种 CNS 作用的试剂是多酚,例如黄酮类如黄酮醇。

[0270] 在一些实施方式中,本发明提供口服给予的固体药物组合物,该组合物包含:

[0271] (i) 有效量的治疗剂,即羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多、托吡酯、二乙酰吗啡、可待因、奥氮平、氢化可的松、泼尼松、舒芬太尼、阿华吩坦尼、卡马西平、拉莫三嗪、多塞平或氟哌啶醇;

[0272] (ii) 有效量的多酚,即槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、

香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素；和

[0273] (iii) 适合口服给予的药物辅料。

[0274] 在一些实施方式中，组合物还包含 (iv) 有效量的第二治疗剂。示例性的第二治疗剂包括阿司匹林、扑热息痛和布洛芬。

[0275] 在一些实施方式中，药物组合物是适合口服给予的液体药物组合物。

[0276] 在一些实施方式中，本发明提供适合口服给予的固体药物组合物，该组合物包含：

[0277] (i) 有效量的治疗剂，即羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢化吗啡、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多或托吡酯；

[0278] (ii) 有效量的多酚，即槲皮素、高良姜黄素或山奈酚；和

[0279] (iii) 适合口服给予的药物辅料。

[0280] 在一些实施方式中，组合物还包含 (iv) 有效量的第二治疗剂。示例性的第二治疗剂包括：阿司匹林、扑热息痛和布洛芬。

[0281] 在一些实施方式中，药物组合物是适合口服给予的液体药物组合物。

[0282] 在一些实施方式中，本发明提供口服给予的固体药物组合物，该组合物包含：有效量的羟考酮，一定量能够有效降低或消除羟考酮的 CNS 作用的槲皮素，和药学上可接受的辅料。在一些实施方式中，组合物还包含有效量的扑热息痛。在一些实施方式中，本发明提供口服给予的液体药物组合物，该组合物包含有效量的羟考酮，一定量能够有效降低或消除羟考酮的 CNS 作用的槲皮素，和药学上可接受的辅料。在一些实施方式中，组合物还包含有效量的扑热息痛。

[0283] 在一些实施方式中，本发明提供口服给予的固体药物组合物，该组合物包含约 1-160mg 羟考酮，约 10-1000mg 槲皮素和药学上可接受的辅料。在一些实施方式中，组合物还包含约 200-750mg 扑热息痛。在一些实施方式中，本发明提供口服给予的液体药物组合物，该组合物包含约 1-200mg/ml 羟考酮，约 10-1000mg/ml 槲皮素和药学上可接受的辅料。在一些实施方式中，组合物还包含约 10-750mg/ml 扑热息痛。

[0284] 在一些实施方式中，本发明提供口服给予的固体药物组合物，该组合物包含有效量的加巴喷丁，一定量能够有效降低或消除加巴喷丁的 CNS 作用的槲皮素，和药学上可接受的辅料。在一些实施方式中，本发明提供口服给予的液体药物组合物，该组合物包含有效量的加巴喷丁，一定量能够有效降低或消除加巴喷丁的 CNS 作用的槲皮素，和药学上可接受的辅料。

[0285] 在一些实施方式中，本发明提供口服给予的固体药物组合物，该组合物包含约 100-800mg 加巴喷丁，约 10-1000mg 槲皮素和药学上可接受的辅料。在一些实施方式中，本发明提供口服给予的液体药物组合物，该组合物包含约 5-500mg/ml 加巴喷丁，约 10-1000mg/ml 槲皮素和药学上可接受的辅料。

[0286] 本发明适合口服给予的药物组合物可以是离散剂量形式，例如胶囊、扁囊、或片剂、或液体、或喷雾剂，各自包含预定量粉末或颗粒、溶液、或在水性或非水液体中混悬剂、水包油乳剂、或油包水液体乳剂形式的活性成分。这些剂量形式可用任何药学方法制备，但所有方法包括将活性成分加入到载体中的步骤，构成一种或多种必需成分。一般来说，通过

均匀且充分混合活性成分与液体载体或细分的载体或两者,然后在需要时使产品成形形成所需制剂来制备组合物。例如,可通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制制备片剂。通过在合适的机器中压制自由流动形式(例如粉末或颗粒)的活性成分,任选地混合有辅料(例如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性或分散剂),来制备压制的片剂。模制片剂可通过在合适的机器中模制润湿有惰性液体稀释剂的粉末状混合物来制备。

[0287] 本发明还包括包含活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可促进某些化合物的降解。例如,在药物领域中,可加入水(例如5%)作为刺激长期储存的方式,以确定制剂随时间的储存期或稳定性特征。可采用无水或含水量低的成分、在低湿气或低湿度条件下制备本发明无水药物组合物和剂型。如果在制造、包装和/或储存期间预计大量接触湿气和/或湿度的话,可将含有乳糖的本发明药物组合物和剂型制成无水的。制备和储存无水药物组合物,从而维持其无水性质。因此,可采用已知能够防止接触水的材料来包装无水组合物,使其容纳在合适的规定试剂盒中。合适的包装的例子包括但不限于:气密密封箔、塑料等、单位剂量容器、泡罩包装和条带包装。

[0288] 根据常规药物化合技术,可将活性成分与药物载体充分混合。载体可以是各种形式,取决于给药所需的制剂形式。在制备口服剂型组合物的过程中,可采用任何常规药物介质作为载体,在口服液体剂型(例如混悬剂、溶液剂和酏剂)或气溶胶的情况下,可使用载体如水、二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等;或者在口服固体制剂的情况下,在一些不使用乳糖的实施方式中,可使用载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。例如,对于固体口服制剂,合适的载体包括粉末、胶囊和片剂。需要时,可用标准水性或非水技术对片剂进行包衣。

[0289] 适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于:玉米淀粉、马铃薯淀粉、或其它淀粉、明胶、天然和合成树胶如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其它藻酸盐、西黄蓍胶粉、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶凝淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素以及它们的混合物。

[0290] 本文所述药物组合物和剂型中使用的合适的填充剂的例子包括但不限于:滑石、碳酸钙(例如、颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末纤维素、葡聚糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶凝淀粉以及它们的混合物。

[0291] 本发明组合物中可使用崩解剂,以在片剂接触水性环境时使其崩解。过量崩解剂可使片剂在瓶中崩解。崩解剂太少则不足以发生崩解,因而改变了活性成分从剂型中的释放速率和程度。因此,使用足够量的崩解剂来形成本文所述的化合物剂量形式,既不会太多也不会太少以至于不利地改变了活性成分的释放。所用崩解剂的量可根据制剂类型和给药模式而不同,是本领域普通技术人员容易辨别的。药物组合物中可使用约0.5-15重量%的崩解剂、或约1-5重量%的崩解剂。可用于形成本发明药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于:琼脂-琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、波拉克林钾、淀粉羟乙酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶凝淀粉、其它淀粉、粘土、其它藻胶、其它纤维素、树胶以及它们的混合物。

[0292] 可用于形成本发明药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于:硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、月桂硫

酸钠、滑石、氢化植物油（例如，花生油、棉籽油、葵花子油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油）、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或它们的混合物。其它润滑剂包括例如，syloid 硅胶、合成氧化硅的凝固气溶胶或它们的混合物。可任选地加入小于约 1% 药物组合物重量的润滑剂。

[0293] 当需要口服给予水性混悬剂和 / 或酞剂时，可将必需活性成分与各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染料混合，以及需要时，乳化剂和 / 或助悬剂、与稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合一起混合。

[0294] 片剂可未包衣或通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而在延长的时间范围内提供持续作用。例如，可采用延迟时间的材料，例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。口服使用的制剂也可以是硬明胶胶囊的形式，其中，活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合；或软明胶胶囊的形式，其中，活性成分与水或油基质如花生油、液状石蜡或橄榄油混合。

[0295] 可用于形成本发明药物组合物和剂型的表面活性剂包括但不限于：亲水表面活性剂、亲脂表面活性剂以及它们的混合物。就是说，可采用亲水表面活性剂的混合物，可采用亲脂表面活性剂的混合物，可采用至少一种亲水表面活性剂与至少一种亲脂表面活性剂的混合物。

[0296] 合适的亲水表面活性剂通常具有 HLB 值至少 10，而合适的亲脂表面活性剂通常具有 HLB 值等于或小于约 10。用于表征非离子两性化合物相对亲水亲脂性的经验参数是亲水 - 亲油平衡值（“HLB”值）。低 HLB 值的表面活性剂较亲脂或疏水，在油中具有较高的溶解度，而较高 HLB 值的表面活性剂较亲水，在水溶液中具有较高的溶解度。通常认为亲水表面活性剂是那些 HLB 值大于约 10 的化合物，以及 HLB 标尺通常不适用的阴离子、阳离子或两性离子化合物。类似地，亲脂（即疏水）表面活性剂是 HLB 值大于或小于约 10 的化合物。然而，表面活性剂的 HLB 值仅仅是工业制剂、药品和化妆品乳剂中通常使用的粗略准则。

[0297] 亲水表面活性剂可以是离子或非离子的。合适的离子表面活性剂包括但不限于：烷基铵盐；夫西地酸盐；氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物；氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物；卵磷脂和氢化卵磷脂；溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂；磷脂及其衍生物；溶血磷脂及其衍生物；肉毒碱脂肪酸酯盐；烷基硫酸盐；脂肪酸盐；多库酯钠；酰基乳酸酯；甘油一酯和甘油二酯的单和二乙酰化酒石酸酯；琥珀酰甘油一酯和甘油二酯；甘油一酯和甘油二酯的柠檬酸酯；以及它们的混合物。

[0298] 在上述组中，优选的离子表面活性剂包括但不限于：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物；肉毒碱脂肪酸酯盐；烷基硫酸盐；脂肪酸盐；多库酯钠；酰基乳酸酯；甘油一酯和甘油二酯的单和二乙酰化酒石酸酯；琥珀酰甘油一酯和甘油二酯；甘油一酯和甘油二酯的柠檬酸酯；以及它们的混合物

[0299] 离子表面活性剂可以是以下物质的离子化形式：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG- 磷脂酰乙醇胺、PVP- 磷脂酰乙醇胺、脂肪酸乳酸酯、硬脂酰 -2- 乳酸酯、硬脂酰乳酸酯、琥珀酰甘油一酯、甘油一酯 / 甘油二酯的单 / 二乙酰化酒石酸酯、甘油一酯 / 甘油二酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、油酸酯、蓖麻油酸酯、亚油酸酯、亚麻酸酯、硬

脂酸酯、硫酸月桂基酯、teracecyl sulfate、多库酯、月桂酰肉毒碱、棕榈酰肉毒碱、肉豆蔻酰肉毒碱以及它们的盐和混合物。

[0300] 亲水非离子表面活性剂包括但不限于：烷基葡糖苷；烷基麦芽苷；烷基硫糖苷；月桂基聚乙二醇甘油酯；聚氧化烯烷基酯，例如聚乙二醇烷基酯；聚氧化烯烷基酚，例如聚乙二醇烷基酚；聚氧化烯烷基酚脂肪酸酯，例如聚乙二醇脂肪酸一酯和聚乙二醇脂肪酸二酯；聚乙二醇甘油脂肪酸酯；聚甘油脂肪酸酯；聚氧化烯山梨糖醇脂肪酸酯，例如聚乙二醇山梨糖醇脂肪酸酯；多元醇与至少一种以下物质的亲水酯交换产物：甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇；聚氧乙烯甾醇、衍生物及其类似物；聚氧乙烯化维生素及其衍生物；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；以及它们的混合物；聚乙二醇山梨糖醇脂肪酸酯和多元醇与至少一种以下物质的亲水酯交换产物：甘油三酯、植物油和氢化植物油。多元醇可以是甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、丙二醇、季戊四醇或糖。

[0301] 其它亲水非离子表面活性剂包括但不限于：PEG-10 月桂酸酯、PEG-12 月桂酸酯、PEG-20 月桂酸酯、PEG-32 月桂酸酯、PEG-32 二月桂酸酯、PEG-12 油酸酯、PEG-15 油酸酯、PEG-20 油酸酯、PEG-20 二油酸酯、PEG-32 油酸酯、PEG-200 油酸酯、PEG-400 油酸酯、PEG-15 硬脂酸酯、PEG-32 二硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯、PEG-20 二月桂酸酯、PEG-25 甘油基三油酸酯、PEG-32 二油酸酯、PEG-20 甘油基月桂酸酯、PEG-30 甘油基月桂酸酯、PEG-20 甘油基硬脂酸酯、PEG-20 甘油基油酸酯、PEG-30 甘油基油酸酯、PEG-30 甘油基月桂酸酯、PEG-40 甘油基月桂酸酯、PEG-40 棕榈仁油、PEG-50 氢化蓖麻油、PEG-40 蓖麻油、PEG-35 蓖麻油、PEG-60 蓖麻油、PEG-40 氢化蓖麻油、PEG-60 氢化蓖麻油、PEG-60 玉米油、PEG-6 癸酸酯 / 辛酸酯甘油酯、PEG-8 癸酸酯 / 辛酸酯甘油酯、聚甘油基-10 月桂酸酯、PEG-30 胆固醇、PEG-25 植物甾醇、PEG-20 三油酸酯、PEG-40 山梨糖醇油酸酯、PEG-80 山梨糖醇月桂酸酯、聚山梨酯 20、聚山梨酯 80、POE-9 月桂醚、POE-23 月桂醚、POE-10 油酰醚、POE-20 油酰醚、POE-20 硬酯酰醚、生育酚 PEG-10 琥珀酸酯、PEG-24 胆固醇、聚甘油基-10 油酸酯、吐温 40、吐温 60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG10-100 壬基酚系列、PEG15-100 辛基酚系列和泊洛沙姆。

[0302] 合适的亲脂表面活性剂包括但不限于：脂肪醇；甘油脂肪酸酯；乙酰化甘油脂肪酸酯；低级醇脂肪酸酯；丙二醇脂肪酸酯；去水山梨糖醇脂肪酸酯；聚乙二醇山梨糖醇脂肪酸酯；聚氧化烯和甾醇衍生物；聚氧乙烯化聚氧化烯和甾醇衍生物；聚乙二醇烷基醚；糖酯；糖醚；甘油一酯和甘油二酯的乳酸衍生物；多元醇与至少一种以下物质的疏水酯交换产物：甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和聚氧化烯；油溶性维生素 / 维生素衍生物；以及它们的混合物。其中，优选的亲脂表面活性剂包括：甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及其混合物，或是多元醇与至少一种以下物质的疏水酯交换产物：植物油、氢化植物油和甘油三酯。

[0303] 在一个实施方式中，组合物包含增溶剂以确保治疗剂和 / 或 BBB 转运蛋白调节剂（例如，黄酮醇）的良好溶解度和 / 或溶出度，并使治疗剂和 / 或 BBB 转运蛋白调节剂（例如，黄酮醇）的沉淀最少。这对于非口服使用的组合物，例如注射用组合物尤其重要。也可以加入增溶剂以增加亲水药物和 / 或其它组分如表面活性剂的溶解性，或使组合物保持为稳定或均一的溶液或分散体。

[0304] 合适的增溶剂的例子包括但不限于：醇和多元醇、例如乙醇、异丙醇、丁醇、苯甲

醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨糖醇、甘露醇、transcutol、二甲基异山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其它纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物；平均分子量约 200-6000 的聚乙二醇的醚，例如四氢糠醇 PEG 醚 (glycofurol) 或甲氧基 PEG；酰胺和其它含氮化合物，例如 2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、 ϵ -己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟基烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮；酯，例如丙酸乙酯、枸橼酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三丁酯、枸橼酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三醋汀、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、 ϵ -己内酯及其异构体、 δ -戊内酯及其异构体、 β -丁内酯及其异构体；和本领域已知的其它增溶剂，例如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛精、二甘醇单乙基醚和水。

[0305] 也可使用增溶剂的混合物。例子包括但不限于：三醋汀、枸橼酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇 200-100、glycofurol、transcutol、丙二醇和二甲基异山梨醇。尤其优选的增溶剂包括：山梨糖醇、甘油、三醋汀、乙醇、PEG-400、glycofurol 和丙二醇。

[0306] 并不具体限制包含的增溶剂的量。增溶剂的量限于生物可接受的量，本领域技术人员可容易地确定。在一些情况下，宜包含远远超过生物可接受量的增溶剂（例如）以使药物浓度最大，然后采用常规技术如蒸馏或蒸发在将组合物给予患者之前除去多余的增溶剂。因此，如果存在的话，基于药物和其它辅料的总重量，增溶剂的重量比例为 10%、25%、50%、100% 或高达约 200 重量%。需要时，也可使用极少量的增溶剂，例如 5%、2%、1% 或甚至更少。典型地，增溶剂存在的量约为 1% -100%，更优选约 5% -25 重量%。

[0307] 组合物可还包含一种或多种药学上可接受的添加剂和辅料。这些添加剂和赋形剂包括但不限于：抗粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂、张力剂 (tonicifier)、矫味剂、着色剂、除臭剂、遮光剂、助悬剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂以及它们的混合物。

[0308] 此外，组合物还可包含酸或碱以便于加工，提高稳定性，或为了其它原因。药学上可接受的碱的例子包括：氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成硅酸铝、合成氢化方解石、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三（羟甲基）氨基甲烷 (TRIS) 等。合适的碱还有药学上可接受的酸的盐，例如乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、巯乙酸、甲苯磺酸、尿酸等的盐。也可使用多元酸的盐，例如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当碱是盐时，阳离子可以是任何常规和药学上可接受的阳离子，例如铵、碱金属、碱土金属等。例子包括但不限于：钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[0309] 合适的酸是药学上可接受的有机或无机酸。合适的无机酸的例子包括：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸等。合适的有机酸的例子包括：乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺

酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、鞣酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。

[0310] 注射用药物组合物

[0311] 在一些实施方式中,本发明提供注射用药物组合物,该组合物包含治疗剂与能够降低或消除治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 和 / 或胎儿作用的试剂,以及适用于注射的药用辅料。组合物中的组成与试剂含量如下所述。

[0312] 能通过注射给予的包含本发明新型组合物的剂型包括:用芝麻油、玉米油、棉籽油、或花生油以及酞剂、甘露醇、右旋糖、或无菌水溶液、和类似的药物运载体制备的水性或油性混悬剂、或乳剂。

[0313] 盐水溶液也常规用于注射。也可采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等 (及其合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。例如,通过使用包衣如卵磷脂,对于分散体通过维持所需的粒径,和使用表面活性剂,来维持适当的流动性。防止微生物作用可由各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯类、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等提供。

[0314] 通过将所需量的转运蛋白调节剂和 / 或治疗剂掺入含有各种上述其它成分的溶剂中,需要时,进行过滤除菌,制备无菌注射用溶液。一般来说,通过将各种无菌活性成分包含入含有基本分散介质和上述所需其它成分的无菌运载体中来制备分散体。在用于制备无菌注射用溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,产生来自上述除菌过滤溶液的活性成分与任何其它所需成分的粉末。

[0315] 局部 (例如经皮) 递送的药物组合物

[0316] 在一些实施方式中,本发明提供经皮递送的药物组合物,该组合物包含治疗剂与能够降低或消除治疗剂的中枢神经系统 (CNS) 和 / 或胎儿作用的组合,以及适用于经皮递送的药用辅料。在一些实施方式中,能够降低或消除治疗剂的 CNS 和 / 或胎儿作用的试剂是 BBB 转运蛋白调节剂,例如多酚如黄酮醇,如本文所述。组合物中的组成与试剂含量如下所述。

[0317] 本发明组合物可配制成适用于局部给药的固体、半固体或液体形式,例如凝胶、水溶性凝胶剂、乳膏、洗剂、混悬剂、泡沫、粉末剂、浆液、软膏剂、溶液剂、油、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳剂、盐水溶液、基于二甲亚砜 (DMSO) 的溶液。一般来说,高密度载体能使某区域长时间接触活性成分。相反,溶液制剂则使选定区域更直接接触活性成分。

[0318] 药物组合物还包含合适的固体或凝胶相载体或辅料,它们能够增加治疗分子透过皮肤角质层渗透屏障或有助于治疗分子递送透过皮肤角质层渗透屏障。存在许多局部制剂领域技术人员已知的渗透促进分子。这些载体和辅料的例子包括但不限于:保湿剂 (例如、尿素)、二醇 (例如、丙二醇)、醇 (例如、乙醇)、脂肪酸 (例如、油酸)、表面活性剂 (例如、肉豆蔻酸异丙酯和月桂基硫酸钠)、吡咯烷酮、甘油单月桂酸酯、亚砷、萜类 (例如,薄荷脑)、胺、酰胺、烃类、链烯醇类、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶以及聚合物如聚乙二醇。

[0319] 本发明方法中使用的另一种优选制剂采用经皮递送装置 (“贴片”)。使用这种经皮贴片能连续或不连续地输注控制量的转运蛋白调节剂,含有或不含有治疗剂。因此,在一些实施方式中,本发明提供包含 BBB 转运蛋白调节剂,例如,多酚如黄酮类 (例如,槲皮素) 的经皮贴片。在一些实施方式中,本发明提供包含 BBB 转运蛋白调节剂 (例如,多酚如黄酮类 (例如,槲皮素)) 与治疗剂 (例如,镇痛药如阿片类镇痛药) 的经皮贴片。

[0320] 用于递送药物的经皮贴片的构建和使用是本领域众所周知的。例如,参见美国专利 5,023,252、4,992,445 和 5,001,139。可将贴片构造成连续、脉冲、或按需递送药物。

[0321] 吸入药物组合物

[0322] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂、或其组合中的溶液和混悬液,以及粉末。液体或固体可包含合适的药学上可接受的辅料,如上所述。优选地,组合物通过口服或鼻腔呼吸途径实现局部或全身作用。可用惰性气体喷洒在优选的药学上可接受的溶剂中的组合物。喷雾溶剂可从喷雾装置直接吸入或者喷雾装置可附连于口罩塞条、或间歇正压呼吸机。溶液剂、混悬剂或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置,优选通过口服或鼻腔给予。

[0323] 其它药物组合物

[0324] 药物组合物也可由本文所述的组合物与一种或多种适合舌下、含服、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊柱内给予的药学上可接受的辅料来制备。这些药物组合物的制剂是本领域众所周知的。例如,参见 Anderson, Philip O.;Knoben, James E.;Troutman, William G 编, Handbook of Clinical Drug Data, 第 10 版, McGraw-Hill, 2002; Pratt 和 Taylor 编, Principles of Drug Action, 第 3 版, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung 编, Basic and Clinical Pharmacology, 第 9 版, McGraw Hill, 2003; Goodman 和 Gilman 编, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 10 版, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 20 版, Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第 32 版 (The Pharmaceutical Press, London, 1999); 所有内容通过引用包括在此。

[0325] B. 试剂盒

[0326] 本发明还提供试剂盒。试剂盒包括在合适的包装中的能够降低或消除治疗剂 CNS 作用和 / 或胎儿作用的试剂, 以及书面材料, 这些书面材料可包括使用说明书、临床研究的讨论、副作用列表等。试剂盒可还包括具有 CNS 作用的治疗剂。在一些实施方式中, 在试剂盒内独立的容器中以独立组合物的形式提供治疗剂和能够降低或消除治疗剂 CNS 作用的试剂。在一些实施方式中, 在试剂盒内的容器中以单一组合物的形式提供治疗剂和能够降低或消除治疗剂 CNS 作用的试剂。合适的包装和适合使用的其它制品 (例如, 液体制剂的量杯, 尽可能减少空气接触的箔包装等) 是本领域已知的, 可包含在试剂盒中。

[0327] VI. 方法

[0328] 另一方面, 本发明提供方法, 包括治疗方法、降低生理区室中物质浓度的方法 (例如, 延迟发生或防止慢性神经变性疾病的方法), 提高物质治疗作用的方法, 在给予物质的动物中延迟、防止、降低或消除耐受性或依赖性的方法, 药物洗出 (wash out) 方法, 以及鉴定血脑屏障转运蛋白调节剂的方法。

[0329] 简明起见, 将以降低物质 CNS 作用的方式描述方法。应理解, 方法同样适用于从胎儿区室排除物质, 或降低物质的胎儿作用。

[0330] 如本文所用, 术语“动物”或“动物对象”包括人和其它哺乳动物。方法通常涉及给予一种或多种药物用于治疗一种或多种疾病。可使用试剂的组合来治疗一种或多种疾病, 或调节组合中一种或多种试剂的副作用。

[0331] 如本文所用, 术语“治疗”及其语法等价形式包括实现治疗效果和 / 或预防效果。

治疗效果是指根除或缓解治疗的根本疾病。并且,通过根除或缓解与根本疾病相关的一种或多种生理学症状可实现治疗效果,从而在患者中观察到改善,尽管患者仍然患有根本疾病。对于预防效果,将组合物给予具有发生特定疾病风险的患者或表现一种或多种疾病生理学症状的患者,即使尚未对疾病进行诊断。

[0332] A. 治疗病症的方法

[0333] 在一些实施方式中,本发明提供治疗病症的方法,该方法包括给予患有病症的动物有效量的治疗剂和一定量足以降低或消除治疗剂 CNS 作用的 BBB 转运蛋白活化剂。在一些实施方式中,活化剂降低或消除治疗剂的多种 CNS 作用。在一些实施方式中,动物是哺乳动物,例如人。

[0334] 治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂是并行给予的。如本文所用,“并行给予”、“组合给予”及其语法等价形式包括给予动物两种或多种试剂,使得这些试剂和/或其代谢物同时在动物中存在。并行给予包括以独立的组合物同时给予,以独立的组合物在不同时间给予、或以同时存在这些试剂的组合物形式给予。因此,在一些实施方式中,以单一组合物的形式给予 BBB 转运蛋白活化剂。在一些实施方式中,治疗剂和 BBB 转运蛋白活化剂混合在组合物中。典型地,治疗剂在组合物中存在的量足以产生治疗作用, BBB 转运蛋白活化剂在组合物中存在的量足以降低治疗剂的中枢神经系统作用。在一些实施方式中,与没有 BBB 转运蛋白活化剂的作用相比,治疗剂存在的量足以产生治疗作用而 BBB 转运蛋白活化剂存在的量足以将治疗剂的 CNS 作用平均降低至少约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、90% 以上,或基本上消除 CNS 作用。

[0335] 可以任何合适的方式给予治疗剂和能够降低或消除治疗剂的至少一种 CNS 作用的试剂。当以独立的组合物形式给予试剂时,可通过相同的途径或通过不同的途径给予。当以单一组合物的形式给予试剂时,可以任何合适的途径给予。在一些实施方式中,通过口服给药给予单一组合物形式的试剂。在一些实施方式中,通过经皮给药给予单一组合物形式的试剂。在一些实施方式中,通过注射给予单一组合物形式的试剂。

[0336] 在一些实施方式中,降低或消除治疗剂副作用的试剂是 BBB 转运蛋白调节剂。BBB 转运蛋白调节剂如本文所述。在一些实施方式中,使用多酚。在一些实施方式中,使用黄酮类。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素、山奈酚或高良姜黄素。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素。组合物以剂型的形式提供。典型地, BBB 转运蛋白调节剂的日剂量约为 0.5-100mg/kg。

[0337] 治疗剂可以是任何本文所述的治疗剂。在一些实施方式中,治疗剂是抗高血压药、血管扩张剂、巴比妥酸盐、膜稳定剂、心脏稳定剂、糖皮质激素或抗感染药,如本文所述。

[0338] 本发明方法可用于治疗任何合适的病症,例如心脏、循环、脂蛋白代谢、止血和血栓形成、呼吸系统、肾、胃肠道、内分泌系统、生殖系统或造血系统的疾病,其中,使用一种或多种具有 CNS 作用的治疗剂。

[0339] 例如,在一些实施方式中,本发明方法包括:通过给予需要治疗的动物有效量的抗高血压药物和有效量的能够降低或消除抗高血压药物 CNS 作用的试剂在动物中治疗高血

压。另一个示例性实施方式是,通过给予需要治疗或预防感染的动物有效量的抗感染药和有效量的降低或消除抗感染药 CNS 作用的试剂在动物中治疗或预防感染。

[0340] 当联合使用治疗剂与降低或消除治疗剂 CNS 作用的试剂时,可使用两种试剂任何合适的比例,例如摩尔比,重量 / 重量比,重量 / 体积比,或体积 / 体积比,如本文所述。

[0341] B. 降低物质在生理区室中的浓度的方法

[0342] 本发明提供了通过选择性增加物质从生理区室到外部环境的流出来降低物质在生理区室中的浓度的方法。生理区室优选是中枢神经系统或胎儿区室。

[0343] 在一些实施方式中,可长期给予个体本发明组合物以防止、延迟发生、或减缓或阻止慢性神经变性病症的进程。在一些实施方式中,可长期给予个体本发明组合物,以从 CNS 除去一种或多种与慢性神经变性病症有关的物质。在一些实施方式中,神经变性病症是朊病毒病、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、亨廷顿氏舞蹈病 (HD)、ALS、多发性硬化、横贯性脊髓炎、运动神经元病、皮克氏病、结节性硬化症、溶酶体储存疾病、卡纳万氏病、雷特氏综合征、脊髓小脑性共济失调、弗里德赖希氏共济失调、视神经萎缩或视网膜变性。在一些实施方式中,神经变性疾病是 AD。在一些实施方式中,与神经变性疾病有关的物质是淀粉样蛋白 β 。在一些实施方式中,给予个体黄酮类,例如槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,个体是人,并且长期给予一定量能够从 CNS 有效除去淀粉样蛋白 β 的槲皮素。在一些实施方式中,与药学上可接受的辅料一起以药物组合物的形式给予槲皮素,剂量 100-10,000 毫克 / 天。如本文所述,也可使用其它剂型的槲皮素。

[0344] C. 治疗疼痛的方法

[0345] 本发明提供了治疗疼痛的方法。

[0346] 如本文所用,术语“疼痛”指所有类型的疼痛,包括但不限于:创伤性疼痛、神经性疼痛、炎性痛、急性疼痛、慢性疼痛、器官或组织疼痛以及与疾病相关的疼痛。国际疼痛研究协会 (“IASP”) 将疼痛定义为“与实际或潜在的组织损伤相关、或以这种损伤描述的不愉快的感觉和情绪体验,或这两种情况。”常规根据部位、持续时间、原因、频率和强度将疼痛分为几种形式。

[0347] 创伤性疼痛包括但不限于:损伤导致的疼痛、术后疼痛和炎性痛。神经性疼痛包括但不限于:神经性和特发性疼痛综合征,与神经病有关的疼痛如糖尿病神经病变、灼性神经痛、臂丛撕脱痛、枕神经痛、纤维肌痛和其它形式的神经痛。器官或组织疼痛包括但不限于:头痛、眼睛痛、角膜疼痛、骨疼痛、心脏疼痛、皮肤 / 灼伤痛、肺痛、内脏痛 (肾、胆囊等)、关节疼痛、牙痛、肌肉痛、骨盆痛、和泌尿生殖疼痛 (例如外阴痛和前列腺疼痛)。疾病相关疼痛包括但不限于:与癌症、AIDS、关节炎、疱疹和偏头痛有关的疼痛。疼痛可以是各种严重程度,即急性和 / 或慢性模式的轻度、中度和重度疼痛。

[0348] 疼痛可以是腱或韧带损伤、劳损或炎症的结果,称为“软组织疼痛”。一些侵袭人体的软组织疼痛病症包括但不限于:网球肘、冻肩、腕管综合征、足底筋膜炎和阿喀琉斯腱炎。网球肘是附连于肘的手握持肌腱的炎症导致的结果。这可导致肘部疼痛。冻肩是长期异常 (unaccustomed) 使用手臂后导致的肩关节周围韧带变硬。腕管综合征与在腕部前侧穿过腕管进入人体手部的神经有关。当腕管发生炎症时,它可压迫神经,导致拇指及最初两个手指

闪痛。足底筋膜炎与足底韧带发生炎症有关,导致走路时踵底疼痛。阿喀琉斯腱炎与位于人踝后部的阿喀琉斯腱发生炎症有关,导致疼痛。

[0349] 疼痛还可包括慢性疼痛,例如但不限于:神经性疼痛、术后痛、慢性下背痛、丛集性头痛、疱疹神经痛、幻肢痛、中枢性痛、牙痛、神经性疼痛、内脏痛、外科手术疼痛、骨损伤疼痛、生产和分娩期间的疼痛、烧伤导致的疼痛(包括晒伤)、产后疼痛、偏头痛、咽峡炎和泌尿生殖道相关疼痛,包括膀胱炎、伤害性疼痛或伤害感受。

[0350] 与炎症疾病相关的疼痛包括但不限于:器官移植排斥;器官移植导致的再氧合损伤,包括但不限于,心、肺、肝或肾移植;关节慢性炎症疾病,包括关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎和与骨重吸收增加有关的骨疾病;炎性肺病,例如哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性气道疾病;眼炎性疾病,包括角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、葡萄膜炎、交感性眼炎和眼内炎;牙龈慢性炎性疾病,包括龈炎和牙周炎;结核病;麻风;肾炎性疾病,包括尿毒症并发症、肾小球肾炎和肾病;皮肤炎性疾病,包括硬皮炎、银屑病和脱髓鞘性病;中枢神经系统炎症性疾病,包括神经系统慢性脱髓鞘性病、多发性硬化、AIDS-相关神经变性和阿尔茨海默病、传染性髓膜炎、脑脊髓炎、帕金森病、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩侧索硬化和病或自身免疫性脑炎;自身免疫病,包括 I 型和 II 型糖尿病;糖尿病并发症,包括但不限于糖尿病白内障、青光眼、视网膜病变、肾病(例如 microalbuminuria 和进行性糖尿病肾病)、多神经病、单一神经病变、自主神经病、足部坏疽、动脉粥样硬化性冠状动脉疾病、外周动脉疾病、非酮症血糖过多-高渗性昏迷、足部溃疡、关节问题以及皮肤和粘膜并发症(例如感染、胫斑、念珠菌感染或糖尿病脂性渐进性坏死);免疫复合物血管炎和系统性红斑狼疮(SLE);心脏炎性疾病,例如心肌病、缺血性心脏病血胆固醇过多和动脉粥样硬化;以及具有显著炎症成分的各种其它疾病,包括先兆子痫、慢性肝衰竭、脑和脊髓创伤和癌症。疼痛可与身体系统性炎症有关,表现为革兰氏阳性或革兰氏阴性休克、出血性或过敏性休克、或响应致炎细胞因子癌症化疗引起的休克,例如与致炎细胞因子有关的休克。这些休克可以是例如为治疗癌症给予的化疗药物引起的。关节炎伴随着疼痛,分为炎性和非炎性关节炎。骨关节炎是一种非炎性关节炎。仅仅以例子的方式,炎性关节炎可以是类风湿性关节炎、痛风、银屑病关节炎、反应性关节炎、病毒或病毒后关节炎以及可作用于脊柱和关节的椎关节炎。

[0351] 治疗急性或慢性疼痛的方法

[0352] 本发明方法可用于治疗任何合适类型的疼痛,无论急性或慢性。因此,在一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛动物有效量的镇痛药和一定量足以降低镇痛药中枢神经系统作用的 BBB 转运蛋白活化剂来治疗动物疼痛的方法。在一些实施方式中,动物是哺乳动物,例如人。在一些实施方式中,给予一定量足以基本上消除镇痛药中枢神经系统作用的 BBB 转运蛋白活化剂。在一些实施方式中,并行给予镇痛药和 BBB 转运蛋白活化剂,例如在单一组合物中。在一些实施方式中,当以单一组合物形式给予时,组合物中镇痛药存在的量足以产生镇痛作用,而组合物中 BBB 转运蛋白活化剂存在的量足以降低镇痛药的中枢神经系统作用。在一些实施方式中,例如,当试剂是单一组合物时,治疗剂存在的量足以产生治疗作用,而与没有 BBB 转运蛋白活化剂的副作用相比,BBB 转运蛋白活化剂存在的量足以将治疗剂的 CNS 作用平均降低至少约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90 或 90% 以上。在一些实施方式中,给予一定量足以产生镇痛作用的镇痛药,该量不同于不给予 BBB

转运蛋白活化剂时足以产生镇痛作用的量,例如镇痛药的给药量低于不存在 BBB 转运蛋白活化剂时足以产生镇痛作用的量。在一些实施方式中,存在 BBB 转运蛋白活化剂时产生镇痛作用所需的量小于没有 BBB 转运蛋白活化剂时所需的量的 90、80、70、60、50、40、30、20 或 10%。可以任何合适的途径给予镇痛药和 BBB 转运蛋白调节剂;若试剂在独立的组合物中,则可通过不同的途径或相同的途径给予。若试剂在同一组合物中,则可通过任何合适的途径给予,例如口服给予、注射给予或经皮给予。

[0353] 常常给予患有慢性疼痛的个体一种以上的治疗剂。例如,常用阿片类与 NSAID 或扑热息痛的组合。其它组合由健康护理提供者处方。应理解,本发明还提供了联合使用一种以上的镇痛药与一种或多种能够降低或消除一种或多种镇痛药的一种或多种 CNS 作用的试剂。

[0354] 在一些实施方式中,动物患有急性疼痛。在一些实施方式中,动物患有慢性疼痛。疼痛可以是本文所述任何病症的结果。在一些实施方式中,疼痛是特发性疼痛。在一些实施方式中,疼痛是下背痛、颈痛、头痛、头疼、偏头痛、神经性疼痛、咽峡炎、月经前疼痛、术后痛、灼伤疼痛、纤维肌痛、损伤导致的疼痛、关节疼痛,例如与骨关节炎或类风湿性关节炎有关的疼痛、牙痛、肌肉痛、骨盆痛、泌尿生殖疼痛、或与癌症、AIDS、关节炎、疱疹或偏头痛有关的疼痛。疼痛可以是任何严重程度,即急性和 / 或慢性模式的轻度、中度和重度疼痛。

[0355] 在一些实施方式中, BBB 转运蛋白活化剂是 P-gP 的活化剂。在一些实施方式中, BBB 转运蛋白活化剂包括多酚。在一些实施方式中,多酚是黄酮类。黄酮类可以是任何合适的黄酮类,例如,按需要降低镇痛药 CNS 作用的任何黄酮类。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素、山奈酚或高良姜黄素。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素。

[0356] 镇痛药可以是任何合适的镇痛药。镇痛药可以是阿片类镇痛药、非阿片类镇痛药、或阿片类和非阿片类镇痛药的组合(例如,氢可酮 - 扑热息痛,等)。在一些实施方式中,镇痛药选自:羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢化吗啡、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多和托吡酯。在一些实施方式中,镇痛药选自羟考酮或加巴喷丁。在一些实施方式中,镇痛药是羟考酮。在一些实施方式中,镇痛药是加巴喷丁。

[0357] 方法还包括给予疼痛动物除镇痛药之外的其它治疗剂。非限制性的例子包括:止恶心药、安非他明、抗焦虑剂和安眠药。

[0358] 在一个示例性实施方式中,并行给予疼痛患者包含有效量镇痛药的第一组合物与包含一定量足以能够降低或消除镇痛药 CNS 作用的 BBB 转运蛋白活化剂的第二组合物。在一些实施方式中,第一和第二组合物是相同的组合物。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是口服给予的。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是静脉内给予的(例如,对于术后痛)。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是经皮给予的(例如,对于慢性疼痛)。在一些实施方式中,与仅仅给予镇痛药相比, BBB 转运蛋白活化剂的量还足以可测量地增加镇痛药的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。

[0359] 在一些实施方式中,并行给予疼痛患者一种组合物,该组合物包含有效量的镇痛

药,即阿芬他尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、芬太尼、氢吗啡酮、左醋美沙酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、硫酸吗啡、纳布啡、羟考酮、羟吗啡酮、喷他佐辛、丙氧芬、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲马多,或镇痛药组合,例如可待因 / 扑热息痛、可待因 / 阿司匹林、氢可酮 / 扑热息痛、氢可酮 / 布洛芬、羟考酮 / 扑热息痛、羟考酮 / 阿司匹林、丙氧芬 / 阿司匹林;以及第二组合物,该第二组合物包含一定量能够有效降低或消除镇痛药 CNS 作用的槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,第一和第二组合物是相同的组合物。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是口服给予的。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是静脉内给予的(例如,对于术后痛)。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是经皮给予的(例如,对于慢性疼痛)。在一些实施方式中,与仅仅给予镇痛药相比,BBB 转运蛋白活化剂的量还足以可测量地增加镇痛药的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。

[0360] 在一些实施方式中,并行给予疼痛患者包含有效量的镇痛药、即羟考酮、加巴喷丁、普加巴林、氢可酮、芬太尼、氢化吗啡、左啡诺、吗啡、美沙酮、曲马多或托吡酯的第一组合物;和包含一定量能够有效降低或消除镇痛药 CNS 作用的槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素 A、儿茶素或表儿茶素的第二组合物。在一些实施方式中,第一和第二组合物是相同的组合物。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是口服给予的。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是静脉内给予的(例如,对于术后痛)。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是经皮给予的(例如,对于慢性疼痛)。在一些实施方式中,与仅仅给予镇痛药相比,BBB 转运蛋白活化剂的量还足以可测量地增加镇痛药的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。

[0361] 在一些实施方式中,并行给予疼痛患者包含有效量的镇痛药,即羟考酮、加巴喷丁、氢可酮、美沙酮或曲马多的第一组合物;和包含一定量足以降低或消除镇痛药 CNS 作用的槲皮素、高良姜黄素或山奈酚的第二组合物。在一些实施方式中,第一和第二组合物是相同的组合物。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是口服给予的。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是静脉内给予的(例如,对于术后痛)。在一些实施方式中,第一和 / 或第二组合物是经皮给予的(例如,对于慢性疼痛)。在一些实施方式中,与仅仅给予镇痛药相比,BBB 转运蛋白活化剂的量还足以可测量地增加镇痛药的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。

[0362] 因此,例如,在一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛患者包含有效量羟考酮的第一组合物和包含一定量足以降低或消除羟考酮 CNS 作用的槲皮素的第二组合物来治疗疼痛患者的方法,其中,所述第一和第二组合物可相同或不同。在一些实施方式中,与仅仅给予羟考酮相比,槲皮素的量还足以可测量地增加羟考酮的镇痛作用例如约 5、10、15、

20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛患者包含有效量氢可酮的第一组合物和一定量足以降低或消除氢可酮 CNS 作用的槲皮素的第二组合物来治疗疼痛患者的方法,其中,所述第一和第二组合物可相同或不同。在一些实施方式中,与仅仅给予氢可酮相比,槲皮素的量还足以可测量地增加氢可酮的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛患者包含有效量美沙酮的第一组合物和一定量足以降低或消除美沙酮 CNS 作用的槲皮素的第二组合物来治疗疼痛患者的方法,其中,所述第一和第二组合物可相同或不同。在一些实施方式中,与仅仅给予美沙酮相比,槲皮素的量还足以可测量地增加美沙酮的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛患者包含有效量曲马多的第一组合物和一定量足以降低或消除曲马多 CNS 作用的槲皮素的第二组合物来治疗疼痛患者的方法,其中,所述第一和第二组合物可相同或不同。在一些实施方式中,与仅仅给予曲马多相比,槲皮素的量还足以可测量地增加曲马多的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛患者包含有效量加巴喷丁的第一组合物和一定量足以降低或消除加巴喷丁 CNS 作用的槲皮素的第二组合物来治疗疼痛患者的方法,其中,所述第一和第二组合物可相同或不同。在一些实施方式中,与仅仅给予加巴喷丁相比,槲皮素的量还足以可测量地增加加巴喷丁的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛患者包含有效量劳拉西泮的第一组合物和一定量足以降低或消除劳拉西泮 CNS 作用的槲皮素的第二组合物来治疗疼痛患者的方法,其中,所述第一和第二组合物可相同或不同。在一些实施方式中,与仅仅给予劳拉西泮相比,槲皮素的量还足以可测量地增加劳拉西泮的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛患者包含有效量盐酸环苯扎林的第一组合物和一定量足以降低或消除盐酸环苯扎林 CNS 作用的槲皮素的第二组合物来治疗疼痛患者的方法,其中,所述第一和第二组合物可相同或不同。在一些实施方式中,与仅仅给予盐酸环苯扎林相比,槲皮素的量还足以可测量地增加盐酸环苯扎林的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些实施方式中,本发明提供了通过给予疼痛患者包含有效量卡立普多的第一组合物和一定量足以降低或消除卡立普多 CNS 作用的槲皮素的第二组合物来治疗疼痛患者的方法,其中,所述第一和第二组合物可相同或不同。在一些实施方式中,与仅仅给予卡立普多相比,槲皮素的量还足以可测量地增加卡立普多的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在这些实施方式的一些中,一种或两种组合物(如果不同的话)是口服给予的。在这些实施方式的一些中,一种或两种组合物(如果不同的话)是经皮给予的。在这些实施方式的一些中,一种或两种组合物(如果不同的话)是注射(例如静脉内)给予的。

[0363] 在一些示例性实施方式中,本发明提供了通过将一种组合物口服给予疼痛患者来治疗疼痛患者的方法,所述组合物包含有效量的羟考酮与一定量足以降低或消除羟考酮 CNS 作用的槲皮素,任选地还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,与仅仅给予羟考酮相比,槲皮素的量还足以可测量地增加羟考酮的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、

40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些示例性实施方式中,本发明提供了通过将一种组合物口服给予疼痛患者来治疗疼痛患者的方法,所述组合物包含有效量的氢可酮与一定量足以降低或消除氢可酮 CNS 作用的槲皮素,任选地还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,与仅仅给予氢可酮相比,槲皮素的量还足以可测量地增加氢可酮的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些示例性实施方式中,本发明提供了通过将一种组合物口服给予疼痛患者来治疗疼痛患者的方法,所述组合物包含有效量的曲马多与一定量足以降低或消除曲马多 CNS 作用的槲皮素,任选地还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,与仅仅给予曲马多相比,槲皮素的量还足以可测量地增加曲马多的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些示例性实施方式中,本发明提供了通过将一种组合物口服给予疼痛患者来治疗疼痛患者的方法,所述组合物包含有效量的美沙酮与一定量足以降低或消除美沙酮 CNS 作用的槲皮素,任选地还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,与仅仅给予美沙酮相比,槲皮素的量还足以可测量地增加美沙酮的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些示例性实施方式中,本发明提供了通过将一种组合物口服给予疼痛患者来治疗疼痛患者的方法,所述组合物包含有效量的加巴喷丁与一定量足以降低或消除加巴喷丁 CNS 作用的槲皮素,任选地还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,与仅仅给予加巴喷丁相比,槲皮素的量还足以可测量地增加加巴喷丁的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些示例性实施方式中,本发明提供了通过将一种组合物口服给予疼痛患者来治疗疼痛患者的方法,所述组合物包含有效量的劳拉西泮与一定量足以降低或消除劳拉西泮 CNS 作用的槲皮素,任选地还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,与仅仅给予劳拉西泮相比,槲皮素的量还足以可测量地增加劳拉西泮的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些示例性实施方式中,本发明提供了通过将一种组合物口服给予疼痛患者来治疗疼痛患者的方法,所述组合物包含有效量的盐酸环苯扎林与一定量足以降低或消除盐酸环苯扎林 CNS 作用的槲皮素,任选地还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,与仅仅给予盐酸环苯扎林相比,槲皮素的量还足以可测量地增加盐酸环苯扎林的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。在一些示例性实施方式中,本发明提供了通过将一种组合物口服给予疼痛患者来治疗疼痛患者的方法,所述组合物包含有效量的卡立普多与一定量足以降低或消除卡立普多 CNS 作用的槲皮素,任选地还包含药学上可接受的辅料。在一些实施方式中,与仅仅给予卡立普多相比,槲皮素的量还足以可测量地增加卡立普多的镇痛作用例如约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 或约 100% 以上。

[0364] 降低或消除耐受性和 / 或依赖性的治疗疼痛的方法

[0365] 慢性疼痛患者面临的主要问题是大多数有效的镇痛药,例如阿片类还可导致耐受性和 / 或依赖性,使得为达到相同镇痛效果必须增加剂量,以及在停止或减少镇痛药剂量时常导致戒断症状。本发明方法可用于降低或消除镇痛药的耐受性和 / 或依赖性。可在开始使用镇痛药时使用该方法,或者在发生耐受性和 / 或依赖性之后使用,以降低或消除耐受性和 / 或依赖性。因此,在一些实施方式中,本发明方法可在长期摄取镇痛药的患者中降低镇痛药的剂量,而不会或很少降低镇痛效果,和 / 或没有或极少存在戒断症状。在其它

实施方式中,本发明方法允许对个体长期给予镇痛药,不会或几乎不会发生耐受性或依赖性,因而不会或几乎不会递增剂量。

[0366] 因此,在一些实施方式中,本发明提供了通过并行给予患有慢性疼痛的动物下述物质从而控制动物慢性疼痛的方法:(i)有效量的镇痛药;和(ii)一定量足以在动物中防止或延迟发生镇痛药耐受性和/或依赖性的BBB转运蛋白调节剂如活化剂。在一些实施方式中,在并行给予BBB转运蛋白调节剂如活化剂之前给予镇痛药一段时间,从而可能已经发生了耐受性和/或依赖性。在一些实施方式中,动物是哺乳动物。在一些实施方式中,哺乳动物是人。在一些实施方式中,与没有BBB转运蛋白调节剂时的所需剂量相比,BBB转运蛋白调节剂的量足以降低缓解疼痛所需的镇痛药剂量。在一些实施方式中,镇痛药是阿片类镇痛药。在一些实施方式中,BBB转运调节剂是多酚,例如黄酮类。在一些实施方式中,以单一组合物的形式并行给予镇痛药和BBB转运蛋白调节剂,例如两种试剂混合的组合物。在一些实施方式中,镇痛药选自:阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、芬太尼、氢吗啡酮、左醋美沙酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、硫酸吗啡、纳布啡、羟考酮、羟吗啡酮、喷他佐辛、丙氧芬、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲马多;或镇痛药组合物例如可待因/扑热息痛、可待因/阿司匹林、氢可酮/扑热息痛、氢可酮/布洛芬、羟考酮/扑热息痛、羟考酮/阿司匹林、丙氧芬/阿司匹林。在一些实施方式中,镇痛药选自:羟考酮、氢可酮、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、吗啡、美沙酮和曲马多。在一些实施方式中,镇痛药选自:氢可酮、曲马多、羟考酮和美沙酮。在一些实施方式中,镇痛药是氢可酮。在一些实施方式中,镇痛药是曲马多。在一些实施方式中,镇痛药是羟考酮。在一些实施方式中,镇痛药是美沙酮。在一些实施方式中,BBB转运蛋白调节剂是多酚,例如黄酮类。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素。

[0367] D. 洗出(wash-out)方法

[0368] 本发明还提供了在已经摄取一定量足以产生一种或多种CNS作用的物质的动物中通过给予BBB转运蛋白活化剂来逆转物质的一种或多种CNS作用的方法。该方法尤其适用于需要快速逆转物质的一种或多种CNS作用的情况,例如,在过量的情况下或为了促进从全身麻醉恢复。可使用本文所述的任何合适的BBB转运蛋白。

[0369] 在一些实施方式中,本发明提供了通过给予人体一定量足以部分或完全逆转试剂中枢神经系统作用的BBB转运蛋白调节剂在人体中逆转试剂CNS作用的方法,其中,所述人体已经接受一定量足以产生中枢神经系统作用的所述试剂。在一些实施方式中,试剂是全身麻醉剂。全身麻醉的例子包括但不限于:地氟烷、右美托咪定、地西洋、氟哌利多、恩氟烷、依托咪酯、氟烷、异氟烷、氯胺酮、劳拉西洋、美索比妥、甲氧氟烷、咪达唑仑、氧化亚氮丙泊酚、七氟烷和硫喷妥钠。在一些实施方式中,人体已接受过量的产生CNS作用的试剂。在一些实施方式中,个体继续经历试剂的外周作用。在一些实施方式中,BBB转运蛋白调节剂是多酚,例如黄酮类。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素、异槲皮素、黄酮、白杨黄素、芹菜甙元、野漆树甙、香叶木甙、高良姜黄素、漆树黄酮、桑色素、芸香甙、山奈酚、杨梅黄酮、黄衫素、柚皮素、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木素、鹰嘴豆素A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,黄酮类是槲皮素。典型地,注射,例如静脉内或腹膜内

给予一定量足以部分或完全逆转物质 CNS 作用的黄酮类。人体中的剂量可以是,例如,约 0.1-100gm、或约 0.5-50gm、或约 1-20gm、或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18 或 20gm。一般来说,剂量可以是 0.01-1.5gm/kg。

[0370] E. 鉴定转运蛋白调节剂的方法

[0371] 本发明的另一方面是鉴定转运蛋白调节剂的方法。存在和不存在试验化合物的情况下,在适当的动物模型中给药,测定生物样品中的药物浓度。如果存在试验化合物时生物样品中的药物浓度较低,则鉴定试验化合物是转运蛋白调节剂。在一些实施方式中,生物样品可以是心室内样品、羊水、绒毛膜样品或脑实质样品。并且,动物模型可以是啮齿动物,例如小鼠或大鼠,或灵长动物、马、狗、绵羊、山羊、兔或鸡。在其它实施方式中,动物模型具有血脑和 / 或胎盘转运体的突变形式。

[0372] F. 给药

[0373] 该方法涉及给予能够降低或消除物质 CNS 作用的试剂。在一些实施方式中,与能够降低治疗剂 CNS 作用的试剂联合给予产生 CNS 作用的治疗剂。在一些实施方式中,也给予其它试剂,例如其它治疗剂。当并行给予两种或多种试剂时,可以任何合适的方式给予,例如以独立的组合物的形式、在相同的组合物中,通过相同或通过不同的给药途径。

[0374] 在一些实施方式中,以单剂量形式给予降低或消除物质 CNS 作用的试剂。例如,在将试剂引入动物以快速降低体内已经存在的物质的 CNS 作用的洗出方法中是这样。典型地,可通过注射,例如静脉内注射给药,以快速引入试剂。然而,恰当时也可使用其它途径。当与用于治疗急性病症的物质(例如,产生 CNS 作用的治疗剂)一起给予时,也可使用单剂量降低或消除物质 CNS 作用的试剂。

[0375] 在一些实施方式中,以多剂量形式给予降低或消除物质和 / 或治疗剂的 CNS 作用的试剂。剂量可以是每天约一次、两次、三次、四次、五次、六次或六次以上。剂量可以是每月一次、每两周一次、每周一次、或每隔一天一次。在一个实施方式中,药物是镇痛药。在另一个实施方式中,约每天一次到约每天六次一起给予镇痛化合物和转运蛋白活化剂。在另一个实施方式中,连续给予镇痛化合物和转运蛋白活化剂少于约 7 天。在另一个实施方式中,连续给药多于约 6 天、10 天、14 天、28 天、2 个月、6 个月、或 1 年。在一些情况下,按需要进行和维持连续给药,例如在术后或对于临终患者静脉内给予镇痛药,或对于慢性疼痛经皮给药。

[0376] 可按需要持续给予本发明试剂。在一些实施方式中,持续给予本发明试剂 1、2、3、4、5、6、7、14 或 28 天以上。在一些实施方式中,持续给予本发明试剂 28、14、7、6、5、4、3、2 或 1 天以下。在一些实施方式中,在延续(ongoing)的基础上长期给予本发明试剂,例如用于治疗慢性疼痛。

[0377] 可通过具有类似应用的任何已接受的给药模式,以单剂量或多剂量的形式给予有效量的转运蛋白调节剂和有效量的药物,包括直肠、含服、鼻内和经皮途径、动脉内注射、静脉内、腹膜内、胃肠外、肌肉、皮下、口服、局部、作为吸入剂、或通过浸渍的或涂覆的装置如支架,或插入动脉的圆柱形聚合物。

[0378] 可以本文所述的剂型(例如,参见“组合物”部分)给予 BBB 转运蛋白调节剂和治疗剂。治疗剂的剂量范围是本领域已知的。BBB 转运调节剂的剂量可通过常规实验确定。对于黄酮类如槲皮素,典型的日剂量为,例如约 1-5000mg、或约 1-3000mg、或约

1-2000mg、或约 1-1000mg、或约 1-500mg、或约 1-100mg、或约 10-5000mg、或约 10-3000mg、或约 10-2000mg、或约 10-1000mg、或约 10-500mg、或约 10-200mg、或约 10-100mg、或约 20-2000mg 或约 20-1500mg 或约 20-1000mg 或约 20-500mg、或约 20-100mg、或约 50-5000mg、或约 50-4000mg、或约 50-3000mg、或约 50-2000mg、或约 50-1000mg、或约 50-500mg、或约 50-100mg, about 100-5000mg、或约 100-4000mg、或约 100-3000mg、或约 100-2000mg、或约 100-1000mg、或约 100-500mg。在一些实施方式中, 槲皮素的日剂量约为 100、200、300、400、500、600、700、800、900 或 1000mg。在一些实施方式中, 槲皮素的日剂量为 100mg。在一些实施方式中, 槲皮素的日剂量为 500mg。在一些实施方式中, 槲皮素的日剂量为 1000mg。日剂量范围可取决于黄酮类的形式, 例如附连于黄酮类的碳水化合物部分, 和 / 或给予黄酮类的给药因素, 如本文所述。槲皮素的血清半衰期约为 19-25 小时, 所以单剂量准确度不是关键。

[0379] 当以包含一种或多种治疗剂的组合物形式给予 BBB 转运调节剂, 例如黄酮类如槲皮素, 且治疗剂的半衰期比 BBB 转运调节剂短时 (例如, 曲马多、氢可酮等比槲皮素的半衰期短), 可相应地调节治疗剂和 BBB 转运调节剂的单位剂量形式。因此, 例如, 当以还含有曲马多的组合物形式给予槲皮素时, 典型的单位剂量形式是 50 毫克曲马多 / 100 毫克槲皮素, 或 50 毫克曲马多 / 500 毫克槲皮素。例如, 参见“组合物”部分。

[0380] 下表提供了对于选定的镇痛药和槲皮素的示例性剂量方案。这些剂量仅仅是示例性的而非为了限制本发明。

[0381]

治疗剂(A)+槲皮素 二水合物(Q)	每剂量(A:Q)*		每天(A:Q)	
	约摩尔:摩尔	约毫克:毫克	约摩尔:摩尔	约毫克:毫克
Vicodin TID(重酒石酸氢可酮-5 毫克/片)	0.006:1	10:1000	0.01:1	30:2000
曲马多	0.1:1	100:1000	0.2:1-0.3:1	400-600:2000
羟考酮(OxyContin)	0.07:1	80:1000	0.1:1	240:2000
美沙酮	0.04:1	40:1000	0.2:1	400:2000
加巴喷丁	0.6:1	300:1000	0.8:1	900:2000
	1.75:1	900:1000	2.6:1	2700:2000
劳拉西泮(Ativan)	0.001:1	1:1000	0.001:1	3:2000
盐酸环苯扎林(Flexeril)	0.01:1	10:1000	0.01:1	30:2000
卡立普多(Soma)	0.4:1	350:1000	0.6:1	1050:2000

[0382] * 每天 2000 毫克槲皮素, 在两个分开剂量中, 例如两剂量的镇痛药。一些剂量的镇痛药中没有槲皮素。

[0383] 实施例

[0384] 实施例 1: 槲皮素 (Q) 和镇痛药作用的人体试验

[0385] 进行口服槲皮素 (Q) 对镇静、注意力和疼痛的作用的经验试验。准入标准包括在

利克特量表上延续疼痛至少 4/10, 现有镇痛方案的耐受性差 (抱怨镇静、头晕、注意力不集中), 并且愿意完成每天的日志。

[0386] 筛选约 16 位患有慢性疼痛的成年患者, 9 位进行试验。其疼痛病症包括外周神经病 (2)、面神经痛 (2)、颈神经根病 (2)、腰椎疾病 (3)。其预先存在的药物包括短时作用阿片类 (Vicodin TID, 曲马多 50 毫克 Q4-6)、高剂量长时作用阿片类 (羟考酮 240 毫克, 美沙酮 400 毫克)、加巴喷丁 (900 毫克和 2700 毫克)、Ativan、Flexeril 和 Soma 350 毫克。七位患者使用至少两种镇痛药。两位患者不使用目前的药物, 因为在阿片类试验期间出现镇静和头晕的病史。

[0387] 配制 Q (Sigma) 500 毫克 / 凝胶胶囊并通过过夜邮件提供给所有患者。要求患者完成 7 天日志且继续其基线药物和常规活动。在约第 7 天, 要求他们开始每天 2 次摄取 2Q (1000 毫克) 胶囊 (Q 的总日剂量为, 2000 毫克)。完成 7 天的日志。每份日志包括在前 24 小时内的睡眠干扰、注意力、当时疼痛和最严重疼痛的评分。指导患者在没有与研究者协商的情况下不应改变并行给予的疼痛药物。建议患者每天或每隔一天电话联系, 以获取试验进展以及与摄取 Q 有关的任何副作用。试验结束时, 访问患者。要求他们对研究药物的满意程度 (-2-+2) 及其调节疼痛药物 CNS 作用的能力进行评分。

[0388] 摄取 Q 后, 在所有患者中观察到睡眠、疼痛和注意力整体改善。睡眠总体改善如表 5 所示, 其中, y 轴描绘了 1 为完美睡眠、10 为最差睡眠。在所有患者中观察到注意力的总体改善 (例如, 短时记忆、注意力、觉醒等), 如图 6 所示。在图中, y 轴描绘了 1 为完美注意力, 10 为最差注意力。在所有患者中观察到最近 24 小时内最严重疼痛的总体改善, 如图 7 所示。在图中, y 轴描绘了 NPRS (数值疼痛评定量表), 1 为没有疼痛, 10 为最严重。询问患者时 (“当时疼痛”) 观察到疼痛的总体改善, 如图 8 所示。

[0389] 图 9-10 描绘了从开始即使用阿片类的三位患者情况的改善。图 9 描绘了在最近 24 小时内最严重疼痛的总体改善, 图 10 描绘了询问患者时疼痛的总体改善。图 11 和 12 分别描绘了三位患者在最近 24 小时内最严重疼痛的变化百分比和询问时疼痛的变化百分比。

[0390] 研究了两位全身药物耐受性差的患者, 如图 13 和 14 所示。在两位没有基线药物的患者中, 仅给予槲皮素, 使疼痛在 1-10 的范围内降低。与 Q 一起给予 Vicodin 能使疼痛进一步降低。一位患者同意仅采用 Vicodin, 发现与仅 Q 或 Q 与 Vicodin 相比, 疼痛增加。图 13 描绘了最近 24 小时内的最严重疼痛, 图 14 描绘了询问当时的疼痛。

[0391] 对所有使用阿片类或 MSD (膜稳定药物) 和调节剂 (Q) 的患者的整体评价显示, 其状态全面改善, 如图 15 所示。在 -2 到 2 的尺度内, -2 没有而 2 三位。平均来看, 所有患者中疼痛改善。在所有 4 位阿片类使用者中注意到 CNS 活化, 3 位中注意到中枢戒断。在所有患者中观察到睡眠、注意力和疼痛改善。

[0392] 图 16 显示对于所有摄取镇痛药和 Q 的患者来说, 整个试验期间所有测量参数的平均改善。并行给予 Q 和镇痛药 7 天后, 当时疼痛的平均评分下降 70% 以上, 注意力平均评分提高超过 60%, 睡眠和最严重疼痛的平均评分提高 25% 以上。

[0393] 该实施例表明, 在患有慢性疼痛的个体中联合给予黄酮类 (槲皮素) 与一种或多种镇痛药可使测量的所有参数 (最严重疼痛、当时疼痛、注意力、睡眠) 改善 25-70%。

[0394] 实施例 2: 在啮齿动物中调节剂槲皮素 (Q) 对镇静作用的逆转作用

[0395] 采用麻醉苏醒试验来评价调节剂 Q 对巴比妥类、阿片类和苯二氮卓类镇静作用的逆转作用。这是一个单盲、随机、控制的动物试验。整个研究中使用约 48 只啮齿动物。可重复使用动物。但是接触之间的清除期需 24 小时。

[0396] 在每个试验部分中采用 12 只啮齿动物。静脉内引入巴比妥酸盐 (e. g. 得普利麻、戊巴比妥或苯巴比妥) 麻醉并滴定到自发但缓慢呼吸, 对疼痛刺激的反应缺失。递送补充供氧。试验最大 3 种剂量的腹膜内 Q (低、中、高) 以及安慰剂。给予后, 用秒表检测啮齿动物苏醒和恢复到正常呼吸频率的时间。苏醒后, 测定啮齿动物从疼痛刺激戒断的时间和在旋转试验中的表现。

[0397] 在阿片类 (瑞芬太尼、芬太尼、吗啡等) 和苯二氮卓类 (地西洋、咪达唑仑、劳拉西泮) 中以单一试剂试验的形式重复本研究。也采用一种阿片类、一种苯二氮卓类和一种巴比妥类, 以多试剂试验的形式重复本研究。

[0398] 实施例 3: 体外鉴定流出性转运蛋白调节剂

[0399] 我们有兴趣鉴定能够 (例如通过显著增加底物流出转运泵) 调节转运体活性的分子 (包括但不限于药物调节剂手册 (Pharmaceutical Additives Handbook), 药物辅料手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients) 或食品药品监督管理局非活性成分指南 (Food and Drug Administration (FDA) Inactive Ingredient Guide) 中列出的辅料)。使用整合 P-gP 增强试验与数据分析软件界面的筛选程序。P-gP 底物可包括紫杉醇 (抗肿瘤药物) 或其它产生细胞毒性作为本试验终点的分子。参见 Wang SW, Monagle J, McNulty C, Putnam D, Chen H. 采用整合的高通量方法检测辅料及其组合的 P 糖蛋白抑制 (“Determination of P-glycoprotein inhibition by excipients and their combinations using an integrated high-throughput process.”) J Pharm Sci. 2004 年 11 月; 93(11): 2755-67。

[0400] 细胞培养与细胞毒性分析

[0401] 在 (小鼠成纤维细胞) NIH/3T3 和 NIH-MDR-G185 细胞 (来自 3T3 细胞且转染有人 MDR1 基因以过度表达人 P-gP) 中进行本试验。细胞在达尔伯克氏改良的伊格尔氏培养基中培养, 需要时补充有必需氨基酸和能量底物以确保其生长, 并将其保持在 37°C、5% 二氧化碳的湿润培养箱中。总的生长时间为 72 小时或更长。

[0402] 通过 MTT 试验 [溴化 3, (4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑盐] 测定由于调节 P-gP 活性和细胞溶质紫杉醇或其它细胞毒试剂增加导致的细胞死亡, 这是在组织培养物中评价细胞毒性和细胞存活力普遍使用的方法。通过将结果拟合成 S 形 (sigmoidal) 曲线来确定每种辅料的 (IC_{50}) 值。通过将数据拟合成 S 形曲线确定 IC_{50} 值 (50% 抑制浓度) 之后, 将这些值相对于无辅料的值标准化。该相对比例评定了每种调节剂导致的 P-gP 增强 (细胞毒性缺失) 的量。

[0403] 基于单一调节剂的研究, 选择 5-10 种具有最大生存活力的潜在调节剂进行组合试验。首先对每种调节剂进行剂量-反应试验以确定二元组合试验中使用的浓度范围。根据使用 NIH/3T3 细胞的“单一调节剂”方案进行试验。对于每种调节剂, 试验了多达四种浓度, 从“单一调节剂”筛选中试验的浓度开始。确定每种调节剂浓度的 IC_{50} 值并标准化为平均盐水的值。以标准化 IC_{50} 与调节剂浓度作图, 得到剂量-反应曲线。基于剂量-反应曲线, 选择对应于标准化 IC_{50} 值的中间调节剂浓度用于二元组合试验。

[0404] PsP 底物流出试验-体内药物动力学试验

[0405] 获得雄性野生型FVB *mdr 1a/1b*^{+/+}和P-gP-缺陷敲除FVB *mdr 1a/1b*^{-/-}小鼠(20-30克)。新鲜使用0.9%的盐水作为运载体制备P-gP流出底物的剂量溶液。经尾静脉静脉内给予适量底物。选择剂量以提供足够的分析灵敏度而不导致镇静。基于化合物、待治疗对象的重量等,底物的合适量可变化。

[0406] 在预定的时间点,用CO₂麻醉小鼠,心脏穿刺取血样。血样离心得到血浆。取脑,除去和丢弃小脑/脑干。将剩余的脑组织冷冻在液氮中。使用MicrosoftExcel 2003(Redmond, WA)计算个体脑-血浆和脑-游离血浆浓度比以及组内平均值和标准差。在整个实验中,盲观察者将注意实验给药部分期间动物的行为学变化。使用WinNonlin Enterprise软件计算药物动力学参数。

[0407] 参见Polli JW, Baughman TM, Humphreys JE, Jordan KH, Mote AL, Salisbury JA, Tippin TK, Serabjit-Singh CJ. "P-glycoprotein influences the brain concentrations of cetirizine(Zyrtec), a second-generation non-sedating antihistamine." J Pharm Sci. 2003年8月;92(10):2082-9,所有内容通过引用包括在此。

[0408] 根据本说明书,无需过度实验可进行和实施本文所述和要求的的所有方法。本领域技术人员将明白,可应用各种变化形式而不背离本发明的概念、精神和范围。更具体地说,应明白,某些化学和生理学相关的试剂可代替本文所述的试剂而得到相同或类似的结果。认为本领域技术人员明白的所有类似的取代形式和改进形式在所附权利要求书限定的精神、范围和概念内。

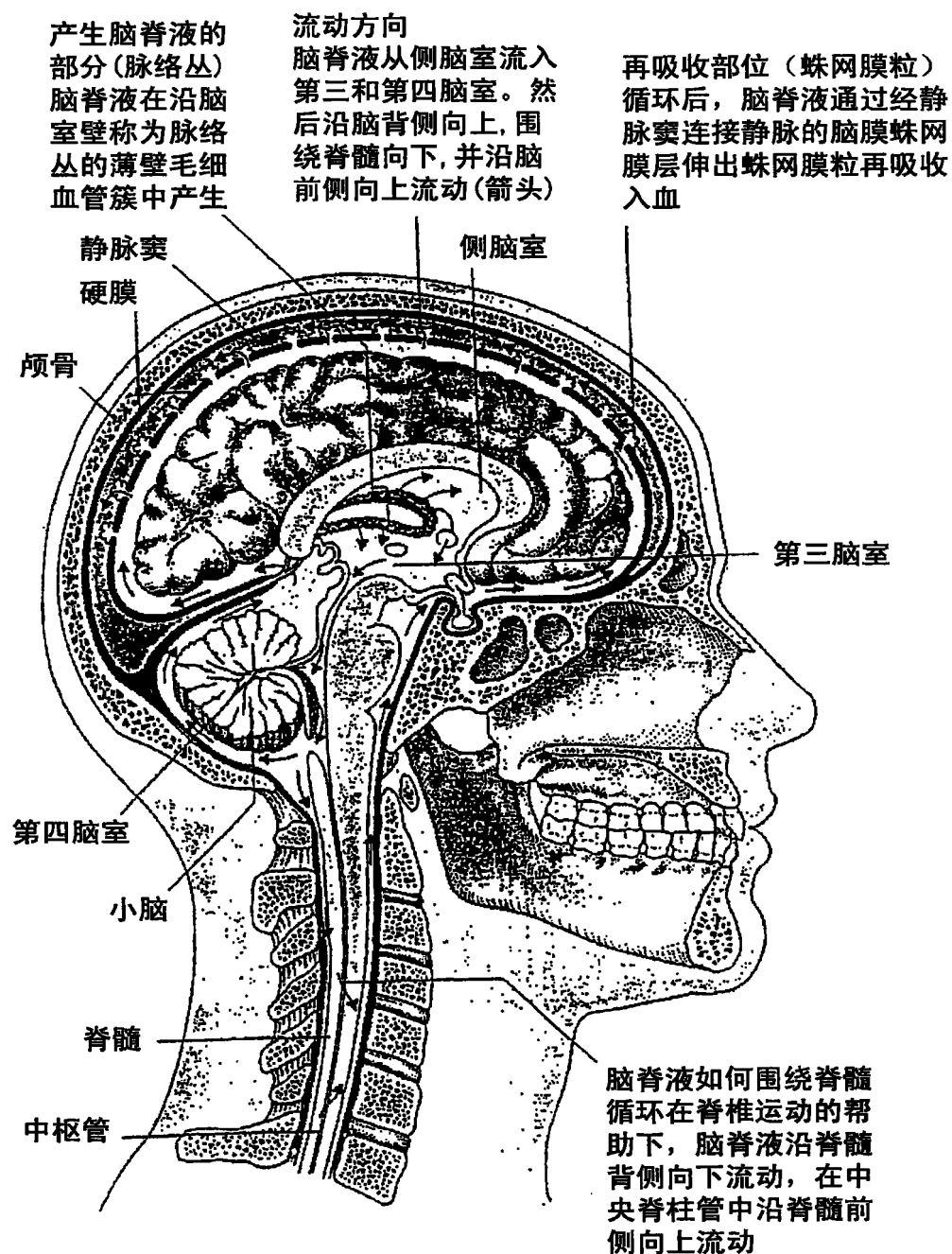


图 1

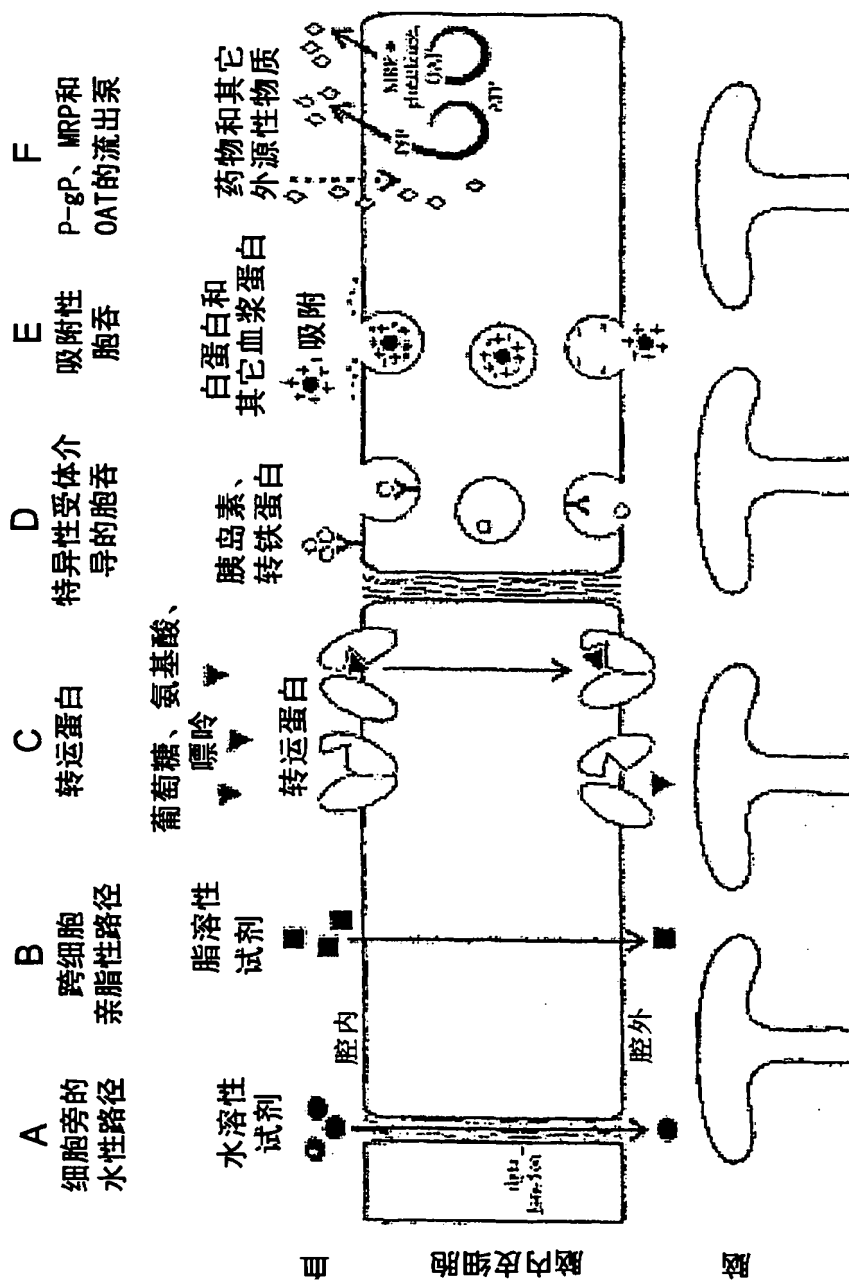


图 2

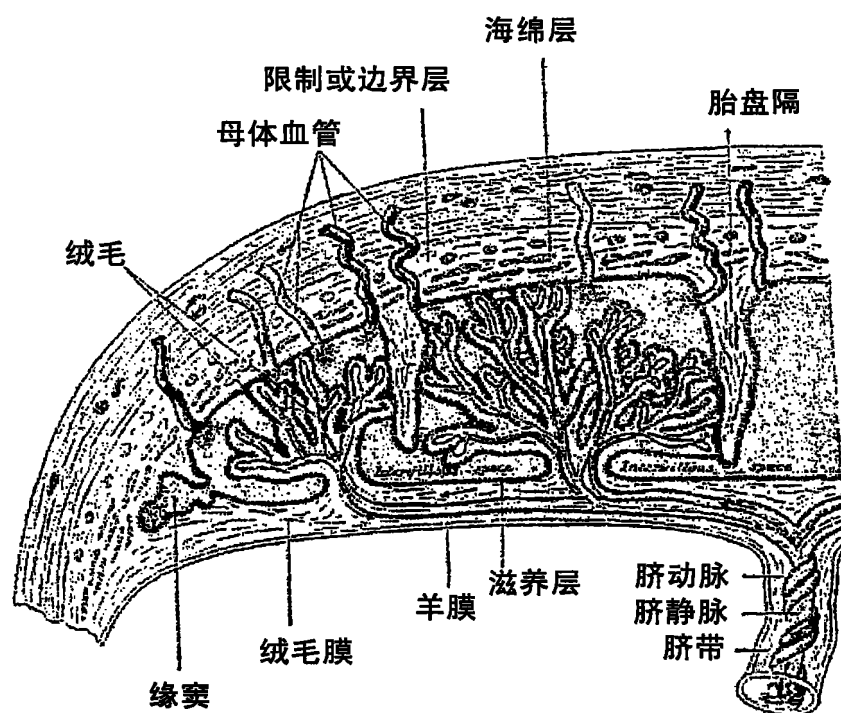


图 3

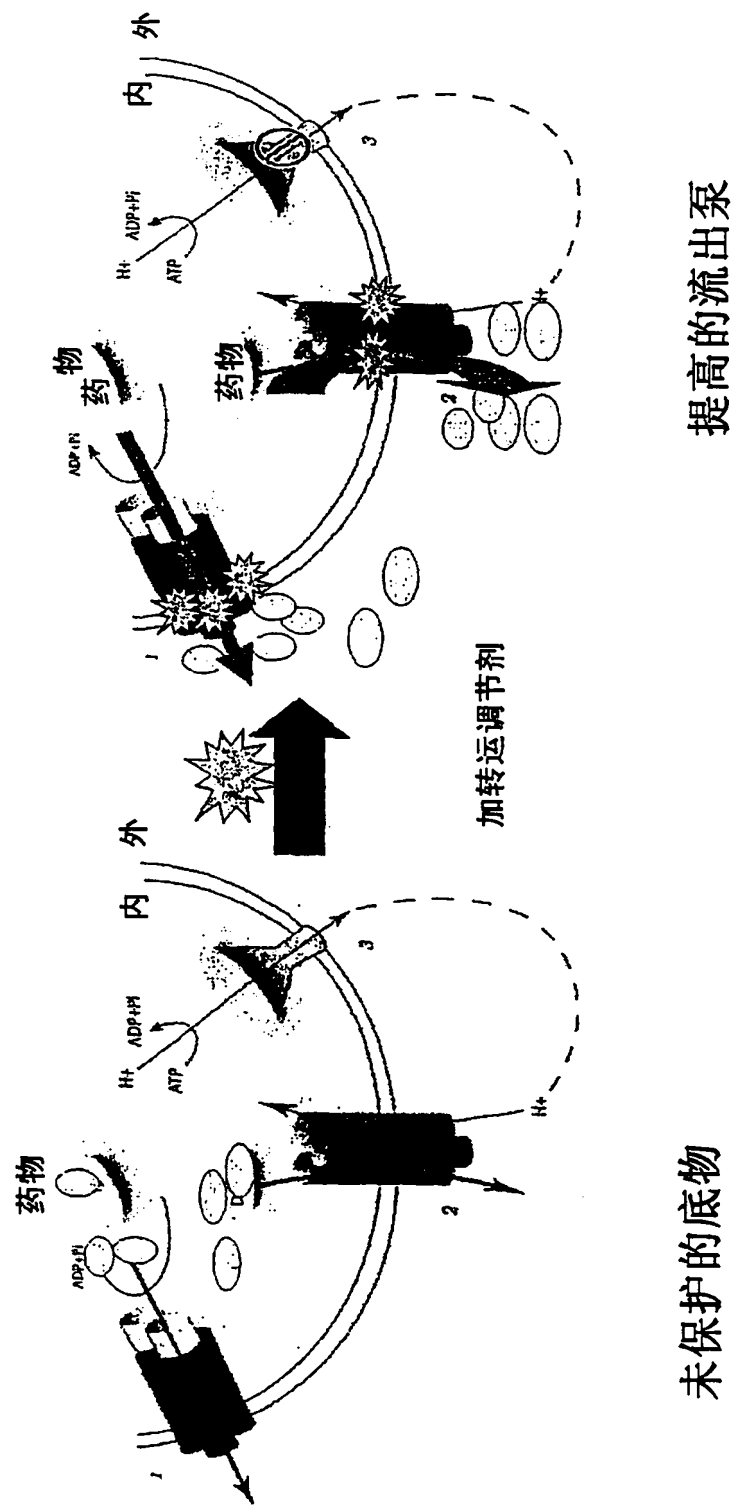


图 4

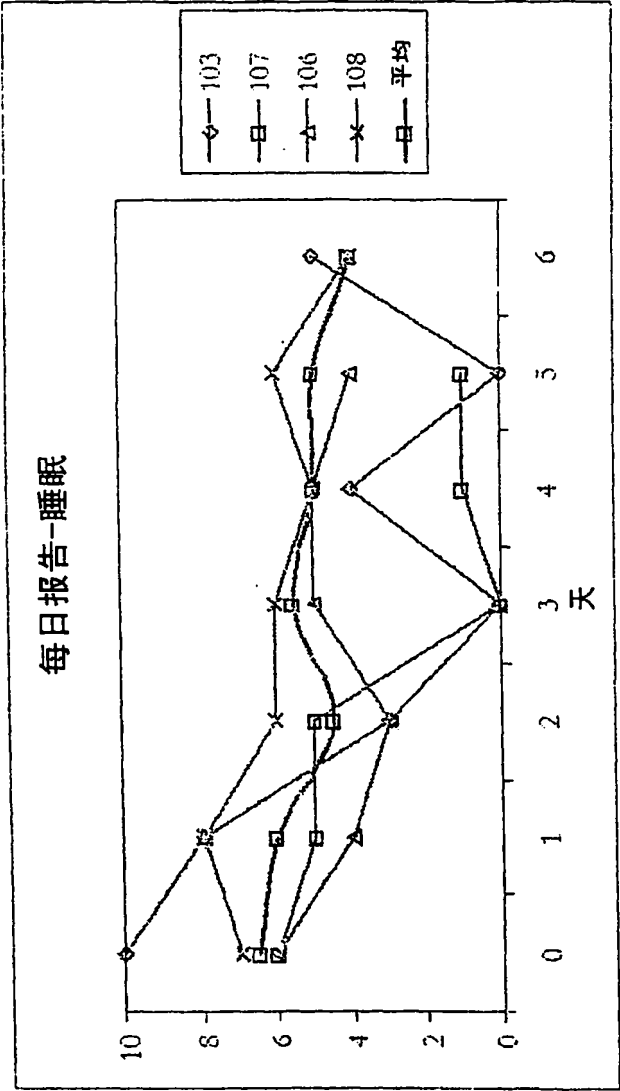


图 5

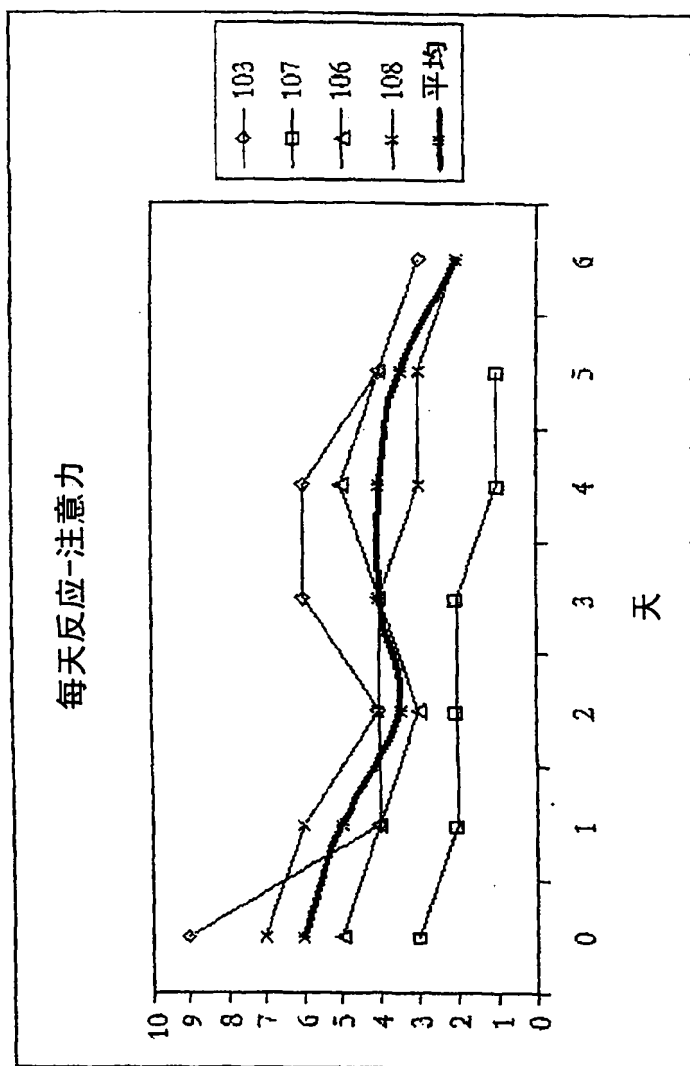


图 6

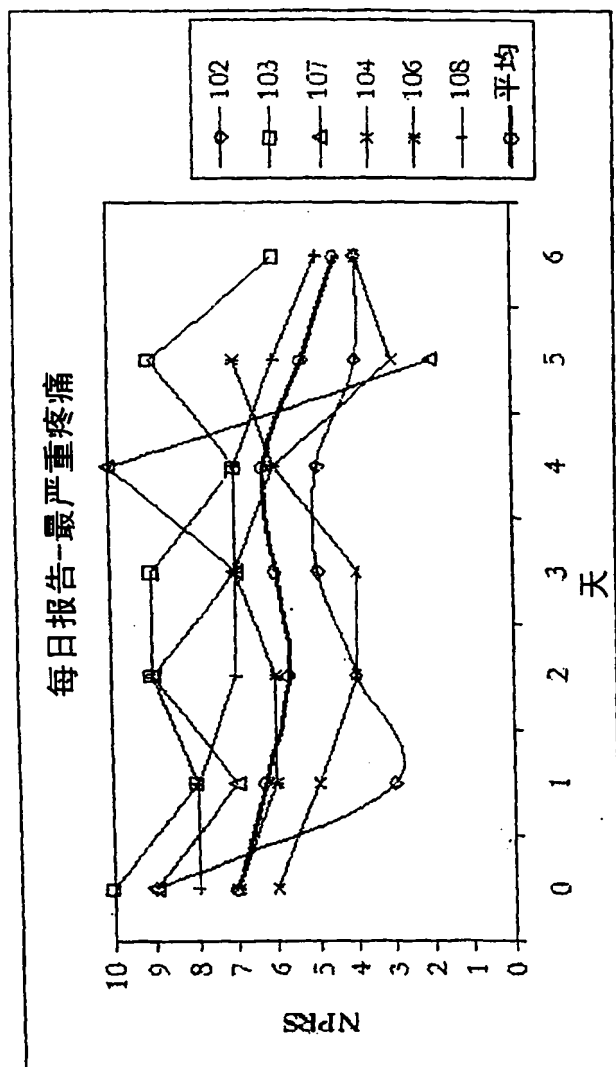


图 7

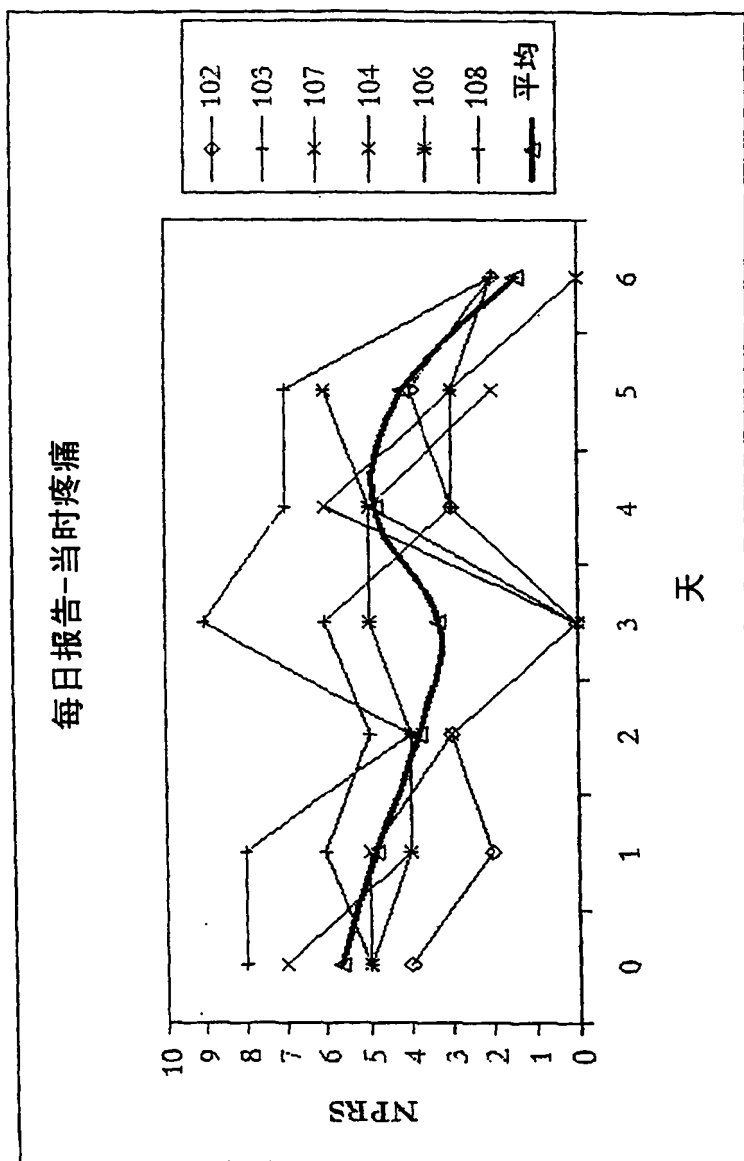


图 8

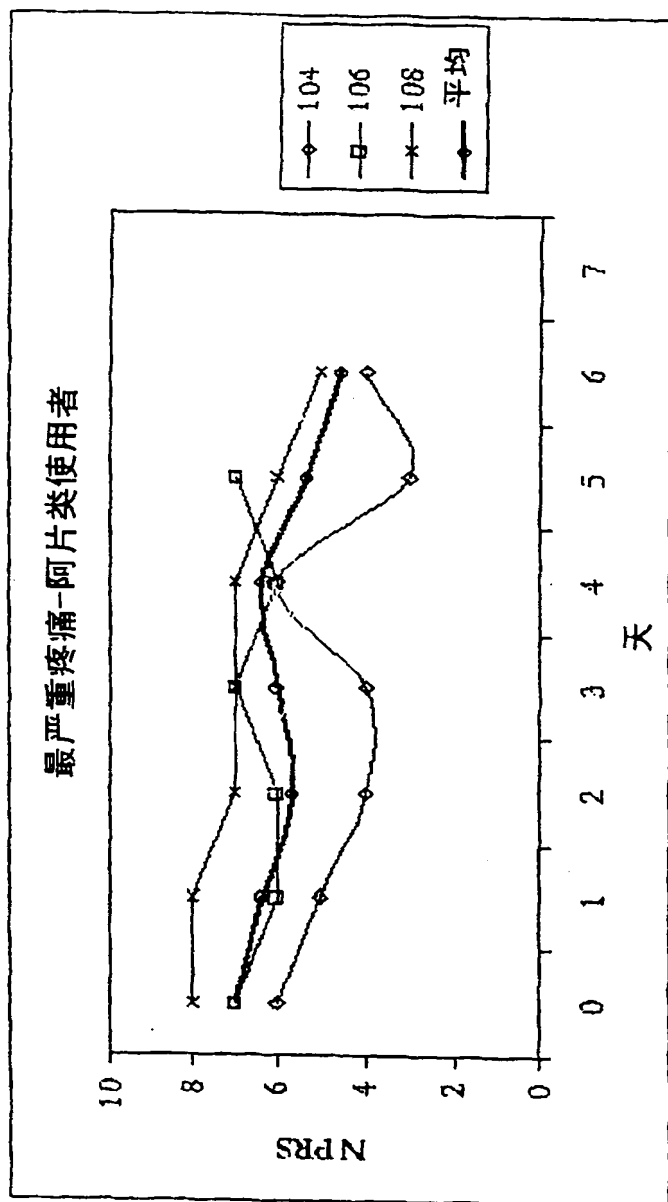


图 9

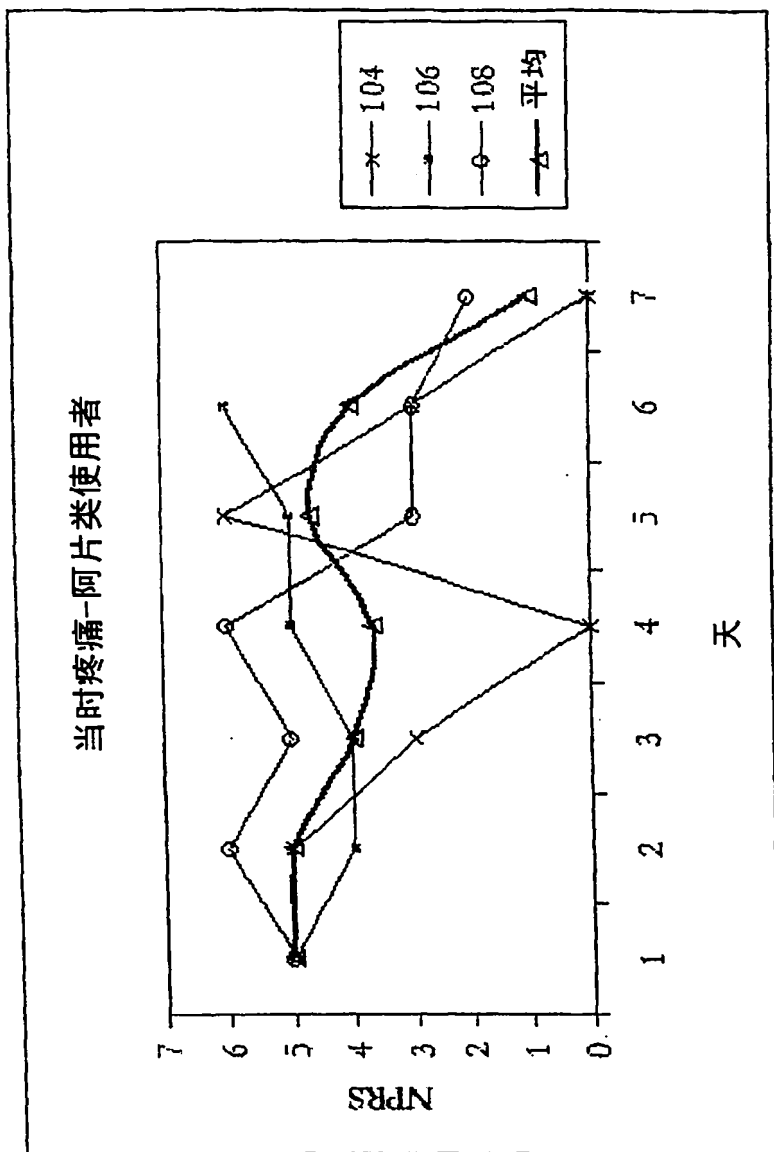


图 10

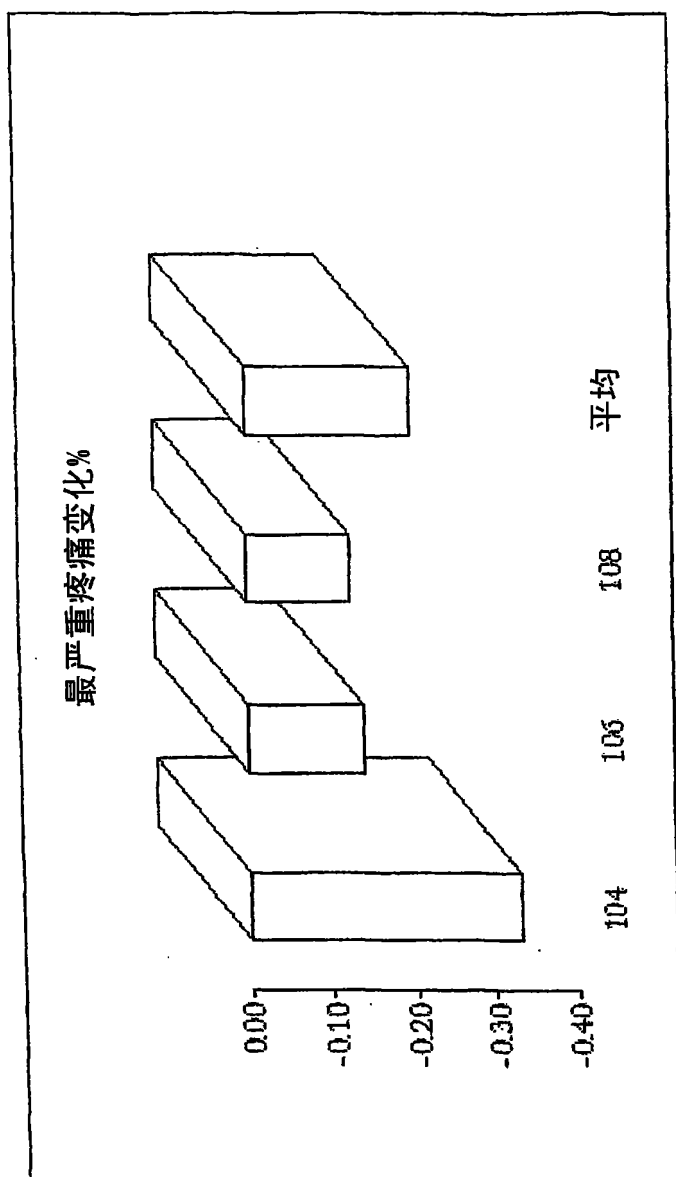


图 11

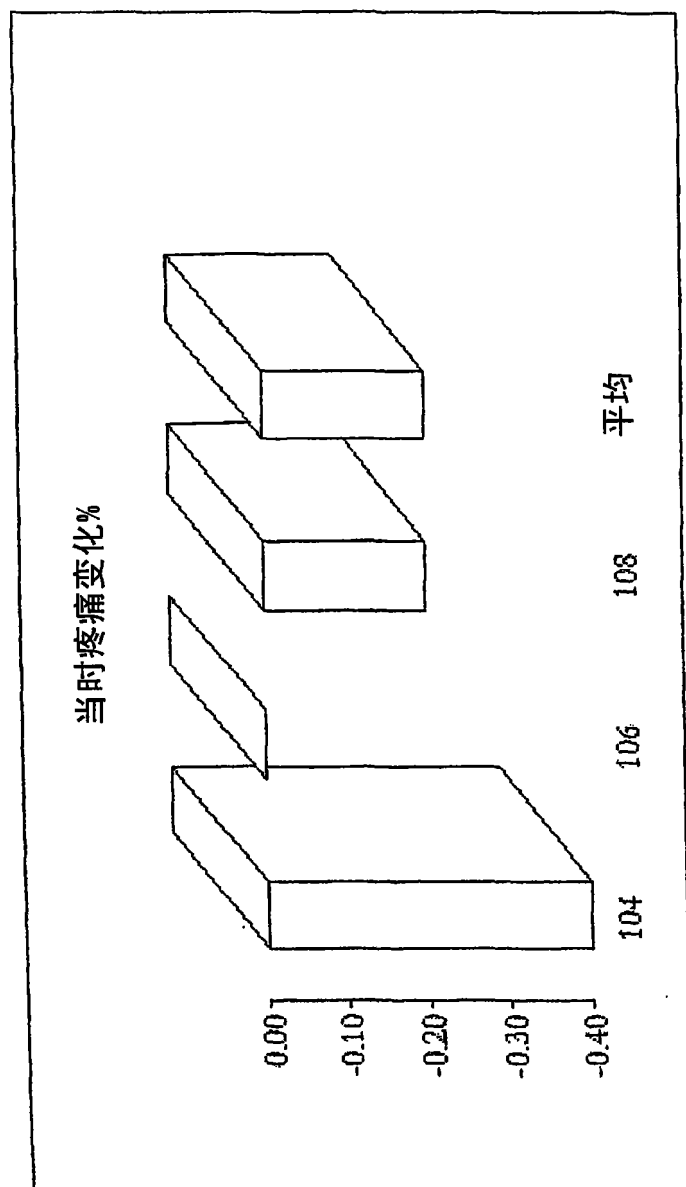


图 12

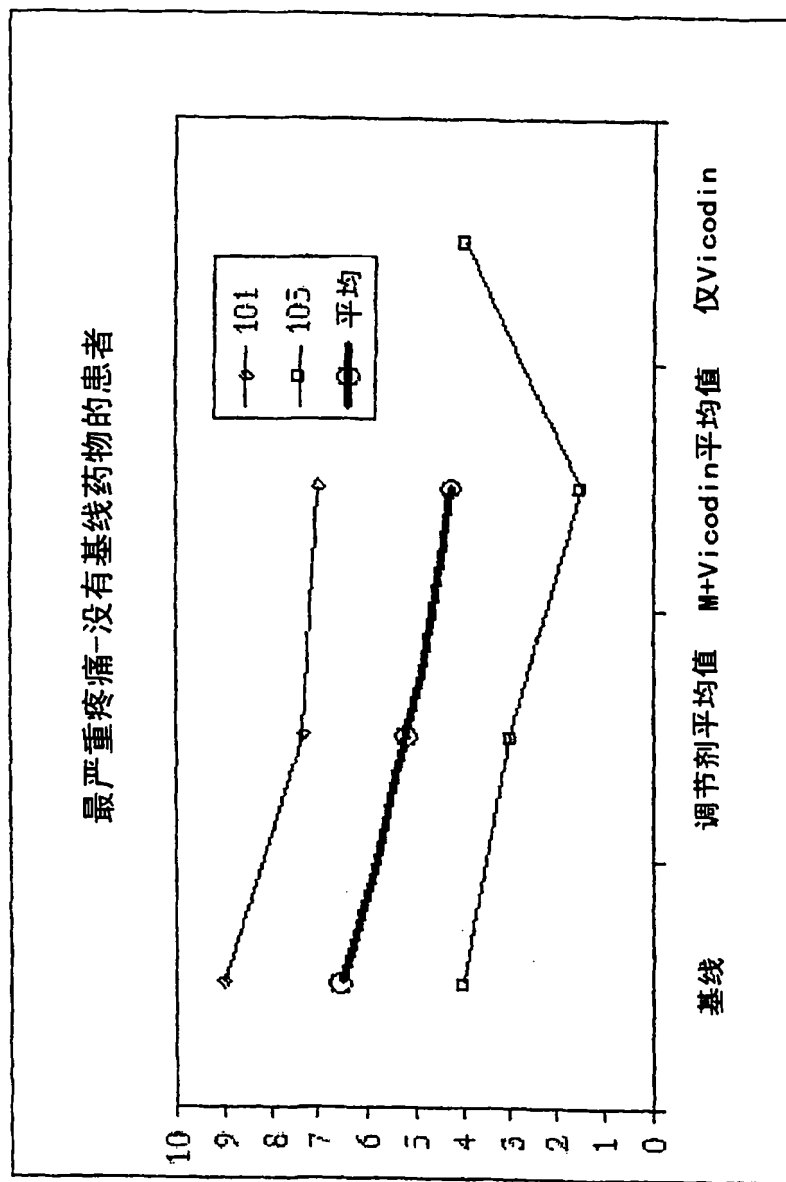


图 13

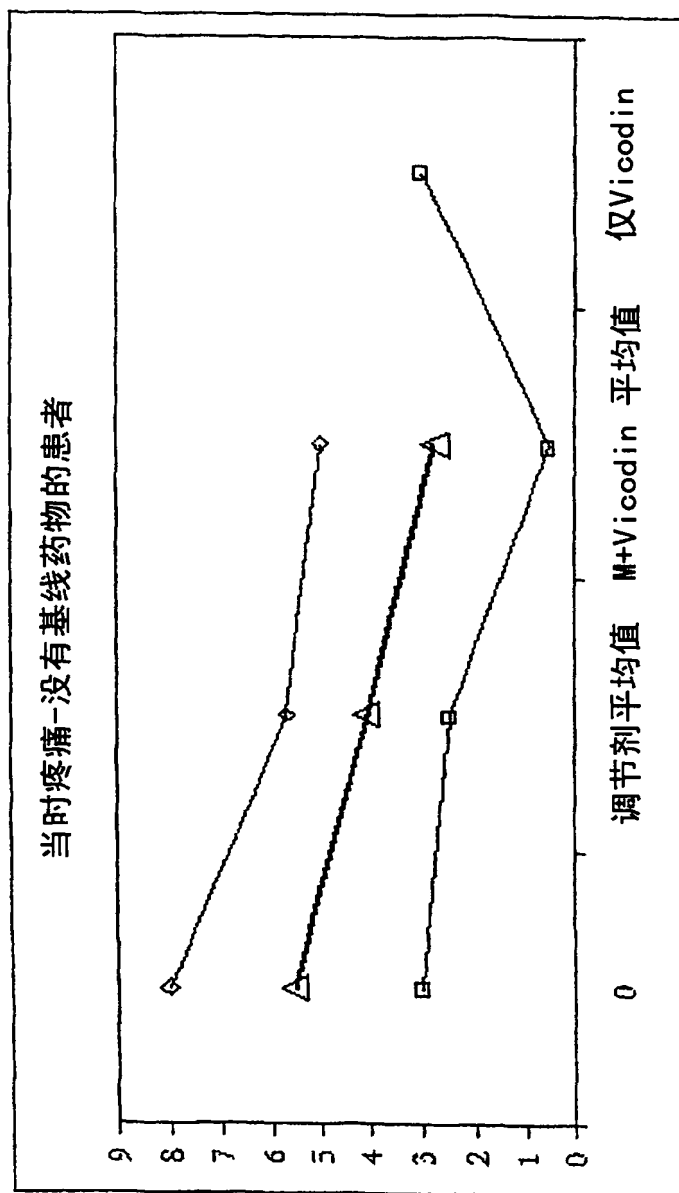


图 14

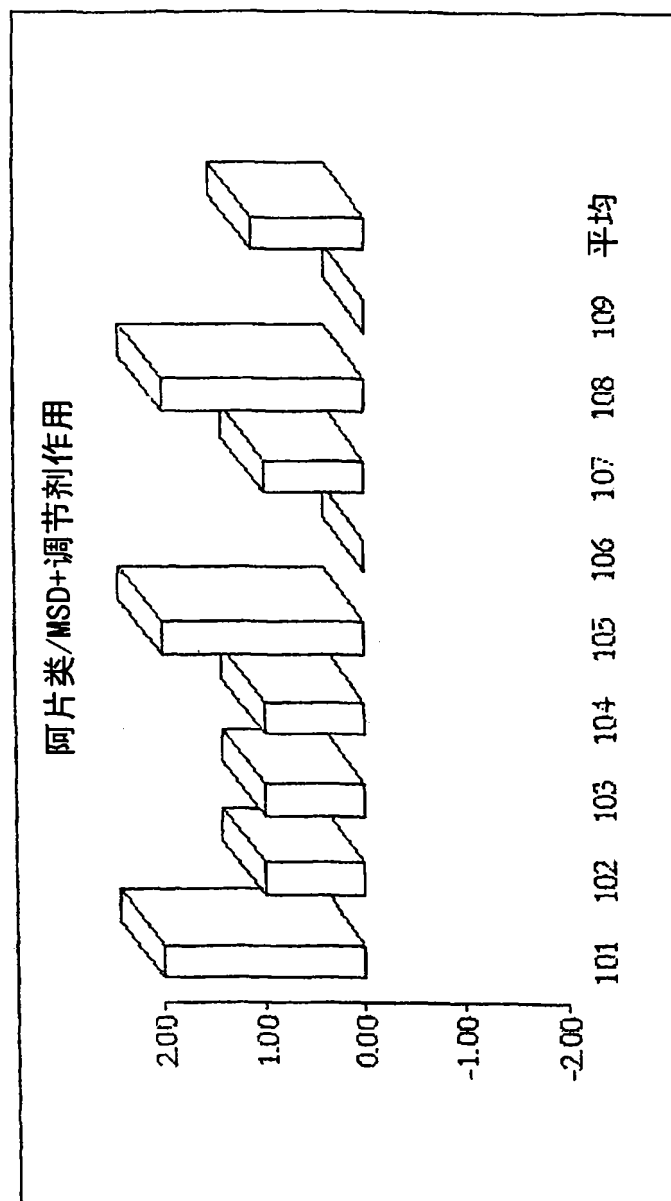


图 15

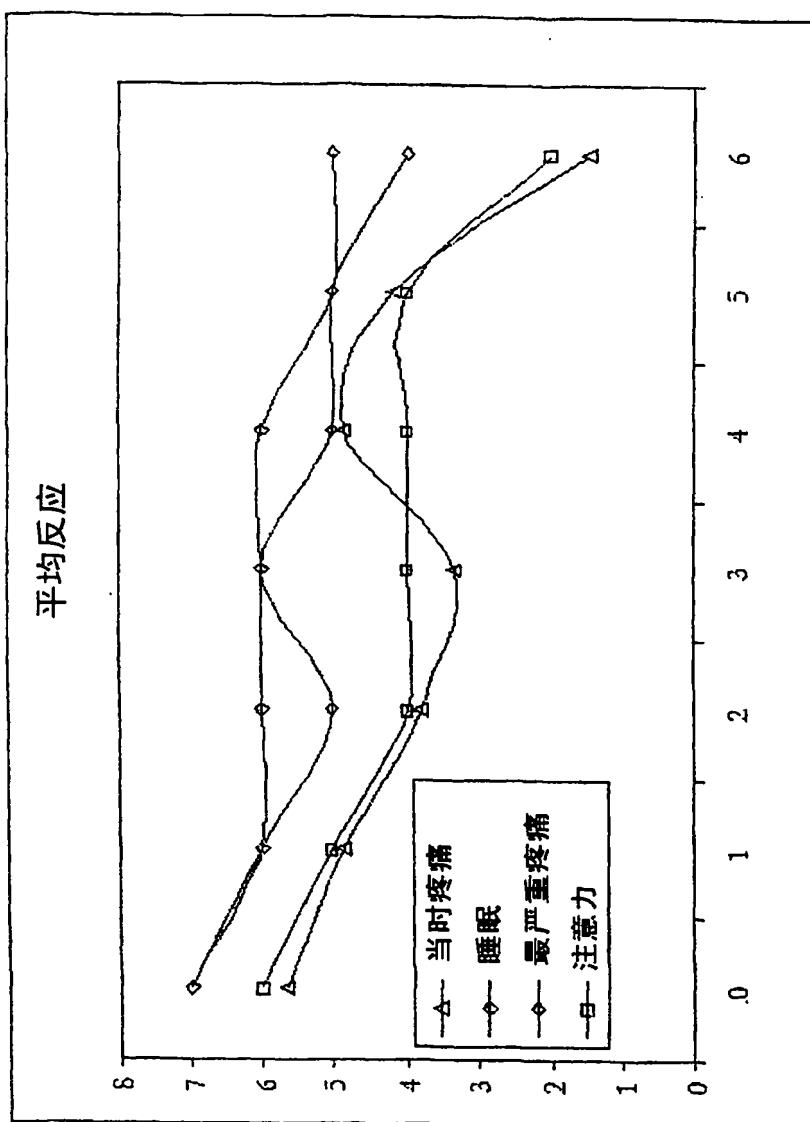


图 16

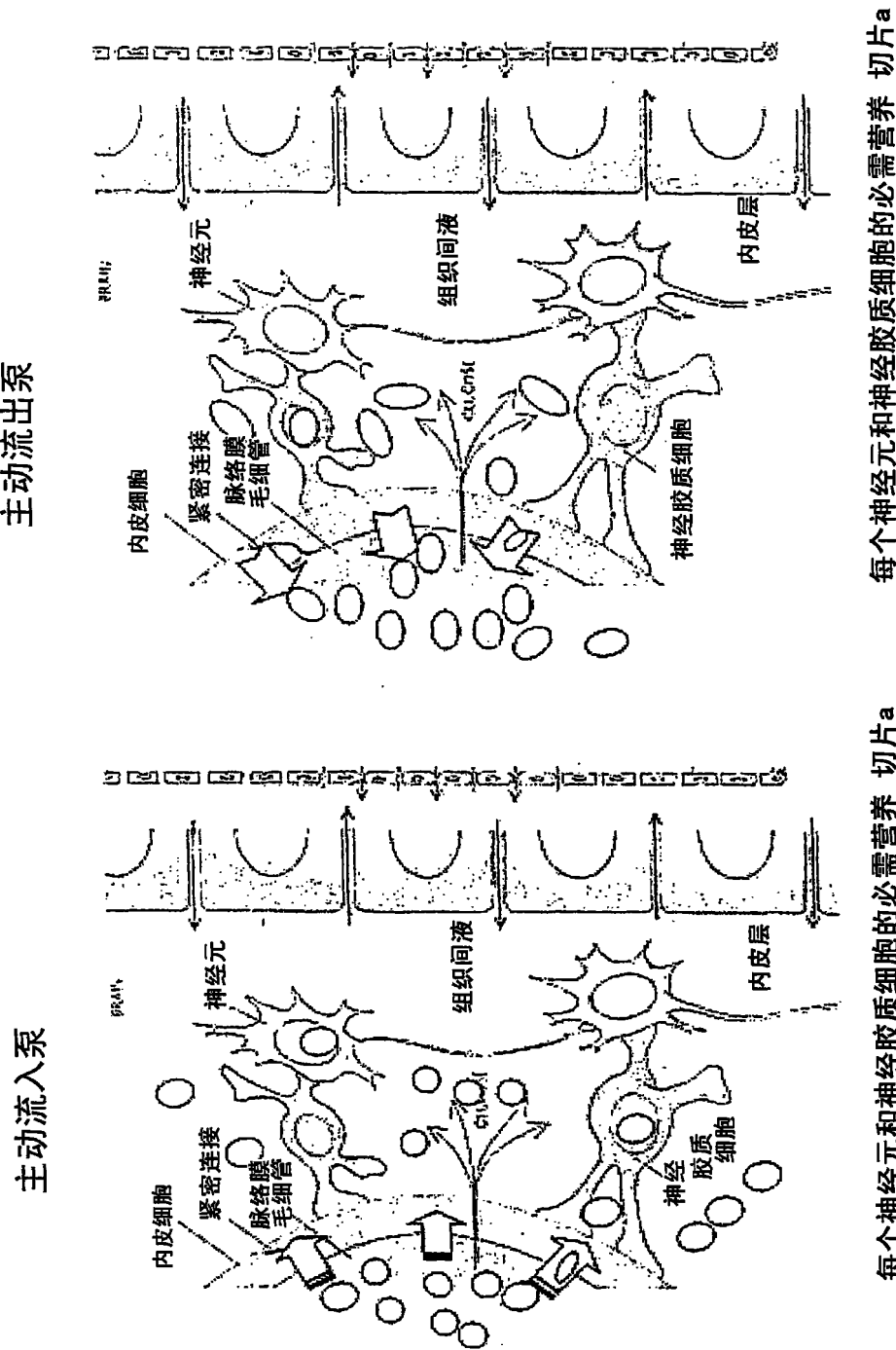


图 17