

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780048511.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 11 月 4 日

[11] 公开号 CN 101573109A

[22] 申请日 2007. 12. 26

[21] 申请号 200780048511.9

[30] 优先权

[32] 2006. 12. 28 [33] US [31] 60/882,306

[32] 2007. 5. 25 [33] US [31] 60/940,375

[32] 2007. 7. 31 [33] US [31] 60/953,192

[86] 国际申请 PCT/US2007/088827 2007. 12. 26

[87] 国际公布 WO2008/083160 英 2008. 7. 10

[85] 进入国家阶段日期 2009. 6. 26

[71] 申请人 利默里克生物制药公司

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 北京市金杜律师事务所

代理人 陈文平 徐志明

权利要求书 18 页 说明书 107 页 附图 20 页

[54] 发明名称

用于治疗的方法和组合物

[57] 摘要

本发明描述了用于调节钙调神经磷酸酶抑制剂的中枢神经系统和/或胎儿效应的方法和组合物。本发明还描述了用于调节外排转运体活性以增加钙调神经磷酸酶抑制剂外排到生理区室外和进入到外部环境中的方法和组合物。特别是,本发明公开的方法和组合物提高了在血液-组织、血液-CSF 和胎盘-母体屏障处的外排转运体活性以增加钙调神经磷酸酶抑制剂从生理区室(包括中枢神经系统和胎儿区室)的外排。

1. 一种组合物, 包含有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂。

2. 一种药物组合物, 包含权利要求 1 的组合物和药学上可接受的载体。

3. 根据权利要求 1 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。

4. 根据权利要求 1 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司类似物。

5. 根据权利要求 4 的组合物, 其中所述他克莫司类似物选自美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

6. 根据权利要求 1 的组合物, 其中所述 BTB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

7. 根据权利要求 6 的组合物, 其中所述 ABC 转运蛋白是 P-gP。

8. 根据权利要求 1 的组合物, 其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是类黄酮或类黄酮衍生物。

9. 根据权利要求 8 的组合物, 其中所述类黄酮或类黄酮衍生物选自槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。

10. 根据权利要求 9 的组合物, 其中所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素或槲皮黄素衍生物。

11. 根据权利要求 1 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司且所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素。

12. 根据权利要求 11 的组合物, 其中他克莫司和槲皮黄素以大约 0.001:1 至 10:1 的摩尔比存在。

13. 根据权利要求 11 的组合物, 其中他克莫司以约 0.1-1000 mg 的量存在, 且槲皮黄素以约 10-1000 mg 的量存在。

14. 根据权利要求 13 的组合物, 其中所述他克莫司以约 0.5-100 mg 的量存在, 且槲皮黄素以约 50-500 mg 的量存在。

15. 根据权利要求 14 的组合物, 其中他克莫司以约 5 mg 的量存在, 且槲皮黄素以约 500 mg 的量存在。

16. 根据权利要求 1 的组合物, 其中当该组合物施用于动物时, 钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比降低至少约 5%。

17. 根据权利要求 1 的组合物, 其中所述副作用选自 CNS 副作用、肾脏和/或泌尿生殖系统副作用及肝、胰和/或胃肠副作用。

18. 根据权利要求 17 的组合物, 其中所述副作用是 CNS 副作用。

19. 根据权利要求 18 的组合物, 其中所述 CNS 副作用选自震颤、头痛、运动机能改变、精神状态改变、感觉功能改变、癫痫、失眠、感觉异常、头晕、昏迷和谵妄。

20. 根据权利要求 17 的组合物, 其中所述副作用是肝、胰和/或胃肠副作用。

21. 根据权利要求 20 的组合物, 其中所述肝、胰和/或胃肠副作用是肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常。

22. 根据权利要求 17 的组合物, 其中所述副作用是肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。

23. 根据权利要求 22 的组合物, 其中所述肾脏和/或泌尿生殖系统副作用是中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍。

24. 根据权利要求 1 的组合物, 其中所述副作用是组织代谢功能下降。

25. 一种包括权利要求 1 的组合物和该组合物的使用说明的试剂盒。

26. 一种降低钙调神经磷酸酶抑制剂治疗的副作用的方法，包括与所述钙调神经磷酸酶抑制剂结合向接受所述钙调神经磷酸酶抑制剂治疗的对象施用足以减轻所述副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂。

27. 根据权利要求 26 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是 BTB 蛋白转运激活剂。

28. 根据权利要求 26 的方法，其中所述副作用选自 CNS 副作用、肾脏和/或泌尿生殖系统副作用及肝、胰和/或胃肠副作用。

29. 根据权利要求 28 的方法，其中所述副作用是 CNS 副作用。

30. 根据权利要求 29 的方法，其中所述 CNS 副作用选自震颤、头痛、运动机能改变、精神状态改变、感觉功能改变、癫痫、失眠、感觉异常、头晕、昏迷和谵妄。

31. 根据权利要求 28 的方法，其中所述副作用是肝、胰和/或胃肠副作用。

32. 根据权利要求 31 的方法，其中所述肝、胰和/或胃肠副作用是肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常。

33. 根据权利要求 28 的方法，其中所述副作用是肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。

34. 根据权利要求 33 的方法，其中所述肾脏和/或泌尿生殖系统副作用是中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍。

35. 根据权利要求 26 的方法，其中所述副作用是组织代谢功能下降。

36. 根据权利要求 26 的方法，包括与所述钙调神经磷酸酶抑制剂结合向接受所述钙调神经磷酸酶抑制剂治疗的对象施用足以减轻多种副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂。

37. 根据权利要求 26 的方法, 其中所述 BTB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

38. 根据权利要求 37 的方法, 其中所述 ABC 转运蛋白是 P-gP。

39. 根据权利要求 26 的方法, 其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是类黄酮或类黄酮衍生物。

40. 根据权利要求 39 的方法, 其中所述类黄酮或类黄酮衍生物选自槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。

41. 根据权利要求 40 的方法, 其中所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素或槲皮黄素衍生物。

42. 根据权利要求 26 的方法, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。

43. 根据权利要求 26 的方法, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司类似物。

44. 根据权利要求 43 的方法, 其中所述 FK-506 类似物选自美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

45. 根据权利要求 26 的方法, 其中所述对象患有选自器官移植、自身免疫性疾病和炎症疾病的病症。

46. 根据权利要求 45 的方法, 其中所述病症是器官移植。

47. 根据权利要求 46 的方法, 其中所述器官移植选自肾移植、胰移植、肝移植、心脏移植、肺移植、肠移植、肾移植后的胰移植和同时的胰-肾移植。

48. 根据权利要求 45 的方法, 其中所述病症是自身免疫性疾病。

49. 根据权利要求 48 的方法, 其中所述自身免疫性疾病选自狼

疮肾炎、特应性皮炎和牛皮癣。

50. 根据权利要求 45 的方法，其中所述病症是炎性疾病。

51. 根据权利要求 50 的方法，其中所述炎性疾病选自哮喘、外阴硬化性苔藓、慢性变应性接触性皮炎、湿疹、白癜风和溃疡性结肠炎。

52. 根据权利要求 26 的方法，其中所述施用包括单剂量或多剂量的所述钙调神经磷酸酶抑制剂和单剂量或多剂量的所述 BTB 转运蛋白调节剂。

53. 根据权利要求 26 的方法，其中所述施用包括所述钙调神经磷酸酶抑制剂和所述 BTB 转运蛋白调节剂以同一剂型同时施用、以单独的剂型同时施用或单独施用。

54. 根据权利要求 53 的方法，其中所述施用包括所述钙调神经磷酸酶抑制剂和所述 BTB 转运蛋白调节剂以同一剂型同时施用。

55. 根据权利要求 26 的方法，其中施用的钙调神经磷酸酶抑制剂的量和施用的 BTB 转运蛋白调节剂的量的摩尔比为大约 0.001:1 至大约 10:1。

56. 根据权利要求 26 的方法，其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量施用，且 BTB 转运蛋白调节剂以与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比足以降低所述钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 5% 的量施用。

57. 根据权利要求 56 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂以与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比足以使所述钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高平均至少约 5% 的量施用。

58. 根据权利要求 56 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是 BTB 蛋白转运激活剂。

59. 根据权利要求 56 的方法，其中所述副作用选自 CNS 副作用、肾脏和/或泌尿生殖系统副作用及肝、胰和/或胃肠副作用。

60. 根据权利要求 59 的方法，其中所述副作用是 CNS 副作用。

61. 根据权利要求 60 的方法，其中所述 CNS 副作用选自震颤、

头痛、运动机能改变、精神状态改变、感觉功能改变、癫痫、失眠、感觉异常、头晕、昏迷和谵妄。

62. 根据权利要求 59 的方法，其中所述副作用是肝、胰和/或胃肠副作用。

63. 根据权利要求 62 的方法，其中所述肝、胰和/或胃肠副作用是肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常。

64. 根据权利要求 59 的方法，其中所述副作用是肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。

65. 根据权利要求 64 的方法，其中所述肾脏和/或泌尿生殖系统副作用是中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍。

66. 根据权利要求 56 的方法，其中所述副作用是组织代谢功能下降。

67. 根据权利要求 56 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

68. 根据权利要求 67 的方法，其中所述 ABC 转运蛋白是 P-gP。

69. 根据权利要求 56 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是类黄酮或类黄酮衍生物。

70. 根据权利要求 69 的方法，其中所述类黄酮或类黄酮衍生物选自槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。

71. 根据权利要求 70 的方法，其中所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素或槲皮黄素衍生物。

72. 根据权利要求 56 的方法，其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。

73. 根据权利要求 56 的方法，其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂

是他克莫司类似物。

74. 根据权利要求 73 的方法, 其中所述 FK-506 类似物选自美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

75. 一种组合物, 包含有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以提高所述钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的量的 BTB 转运蛋白调节剂。

76. 一种药物组合物, 包含权利要求 75 的组合物和药学上可接受的载体。

77. 根据权利要求 75 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。

78. 根据权利要求 75 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司类似物。

79. 根据权利要求 78 的组合物, 其中所述他克莫司类似物选自美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

80. 根据权利要求 75 的组合物, 其中所述 BTB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

81. 根据权利要求 80 的组合物, 其中所述 ABC 转运蛋白是 P-gP。

82. 根据权利要求 75 的组合物, 其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是类黄酮或类黄酮衍生物。

83. 根据权利要求 82 的组合物, 其中所述类黄酮或类黄酮衍生物选自槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、

根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。

84. 根据权利要求 83 的组合物，其中所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素或槲皮黄素衍生物。

85. 根据权利要求 82 的组合物，其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司且所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素。

86. 根据权利要求 85 的组合物，其中他克莫司和槲皮黄素以大约 0.001:1 至 10:1 的摩尔比存在。

87. 根据权利要求 85 的组合物，其中他克莫司以约 0.1-1000 mg 的量存在，且槲皮黄素以约 10-1000 mg 的量存在。

88. 根据权利要求 87 的组合物，其中所述他克莫司以约 0.5-100 mg 的量存在，且槲皮黄素以约 50-500 mg 的量存在。

89. 根据权利要求 88 的组合物，其中他克莫司以约 5 mg 的量存在，且槲皮黄素以约 500 mg 的量存在。

90. 根据权利要求 75 的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比提高至少约 5%。

91. 根据权利要求 75 的组合物，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂以足以降低所述钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的量存在。

92. 根据权利要求 91 的组合物，其中所述副作用选自 CNS 副作用、肾脏和/或泌尿生殖系统副作用及肝、胰和/或胃肠副作用。

93. 根据权利要求 92 的组合物，其中所述副作用是 CNS 副作用。

94. 根据权利要求 93 的组合物，其中所述 CNS 副作用选自震颤、头痛、运动机能改变、精神状态改变、感觉功能改变、癫痫、失眠、感觉异常、头晕、昏迷和谵妄。

95. 根据权利要求 92 的组合物，其中所述副作用是肝、胰和/或胃肠副作用。

96. 根据权利要求 95 的组合物，其中所述肝、胰和/或胃肠副作用是肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常。

97. 根据权利要求 92 的组合物, 其中所述副作用是肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。

98. 根据权利要求 97 的组合物, 其中所述肾脏和/或泌尿生殖系统副作用是中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍。

99. 根据权利要求 91 的组合物, 其中所述副作用是组织代谢功能下降。

100. 根据权利要求 75 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在, 且 BTB 转运蛋白调节剂以与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度相比足以改变所述生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度的量存在。

101. 根据权利要求 100 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在, 且 BTB 转运蛋白调节剂以足以提高生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度的量存在。

102. 根据权利要求 101 的组合物, 其中所述生理区室选自血液、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴集结、肺和心脏。

103. 根据权利要求 100 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在, 且 BTB 转运蛋白调节剂以足以降低生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度的量存在。

104. 根据权利要求 103 的组合物, 其中所述生理区室选自肝、肠、肾、肺、心脏和胆囊。

105. 根据权利要求 103 的组合物, 进一步包括减少所述钙调神经磷酸酶抑制剂从钙调神经磷酸酶抑制剂发挥其治疗效果的生理区室中清除。

106. 一种组合物, 包含治疗有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以改变所述钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的量的 BTB 转运蛋白调节剂。

107. 根据权利要求 106 的组合物, 其中所述 BTB 转运蛋白调节

剂以足以减少所述钙调神经磷酸酶抑制剂从钙调神经磷酸酶抑制剂发挥其治疗效果的生理区室中清除的量存在。

108. 一种药物组合物，包含权利要求 106 的组合物和药学上可接受的载体。

109. 根据权利要求 106 的组合物，其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。

110. 根据权利要求 106 的组合物，其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司类似物。

111. 根据权利要求 110 的组合物，其中所述他克莫司类似物选自美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

112. 根据权利要求 106 的组合物，其中所述 BTB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

113. 根据权利要求 112 的组合物，其中所述 ABC 转运蛋白是 P-gP。

114. 根据权利要求 106 的组合物，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是类黄酮或类黄酮衍生物。

115. 根据权利要求 114 的组合物，其中所述类黄酮或类黄酮衍生物选自槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。

116. 根据权利要求 115 的组合物，其中所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素或槲皮黄素衍生物。

117. 根据权利要求 114 的组合物，其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司且所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素。

118. 根据权利要求 117 的组合物，其中他克莫司和槲皮黄素以

大约 0.001:1 至 10:1 的摩尔比存在。

119. 根据权利要求 117 的组合物, 其中他克莫司以约 0.1-1000 mg 的量存在, 且槲皮黄素以约 10-1000 mg 的量存在。

120. 根据权利要求 119 的组合物, 其中所述他克莫司以约 0.5-100 mg 的量存在, 且槲皮黄素以约 50-500 mg 的量存在。

121. 根据权利要求 120 的组合物, 其中他克莫司以约 5 mg 的量存在, 且槲皮黄素以约 500 mg 的量存在。

122. 根据权利要求 106 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在, 且 BTB 转运蛋白调节剂以足以提高生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度的量存在。

123. 根据权利要求 122 的组合物, 其中所述生理区室选自血液、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴集结、肺和心脏。

124. 根据权利要求 106 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在, 且 BTB 转运蛋白调节剂以足以降低生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度的量存在。

125. 根据权利要求 124 的组合物, 其中所述生理区室选自肝、肠、肾、肺、心脏和胆囊。

126. 根据权利要求 106 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在, 且 BTB 转运蛋白调节剂以足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的量存在。

127. 根据权利要求 126 的组合物, 其中所述副作用选自 CNS 副作用、肾脏和/或泌尿生殖系统副作用及肝、胰和/或胃肠副作用。

128. 根据权利要求 127 的组合物, 其中所述副作用是 CNS 副作用。

129. 根据权利要求 128 的组合物, 其中所述 CNS 副作用选自震颤、头痛、运动机能改变、精神状态改变、感觉功能改变、癫痫、失眠、感觉异常、头晕、昏迷和谵妄。

130. 根据权利要求 127 的组合物, 其中所述副作用是肝、胰和/或胃肠副作用。

131. 根据权利要求 130 的组合物, 其中所述肝、胰和/或胃肠副作用是肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常。

132. 根据权利要求 127 的组合物, 其中所述副作用是肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。

133. 根据权利要求 132 的组合物, 其中所述肾脏和/或泌尿生殖系统副作用是中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍。

134. 根据权利要求 126 的组合物, 其中所述副作用是组织代谢功能下降。

135. 根据权利要求 126 的组合物, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在, 且 BTB 转运蛋白调节剂以足以提高所述钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的量存在。

136. 根据权利要求 135 的组合物, 其中当所述组合物施用于动物时, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高至少约 5%。

137. 一种提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的方法, 包括向接受所述钙调神经磷酸酶抑制剂治疗的对象施用足以提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的量的 BTB 转运蛋白调节剂。

138. 根据权利要求 137 的方法, 其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是 BTB 蛋白转运激活剂。

139. 根据权利要求 137 的方法, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量施用, 且 BTB 转运蛋白调节剂以足以减轻所述钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的量施用。

140. 根据权利要求 139 的方法, 其中所述副作用选自 CNS 副作用、肾脏和/或泌尿生殖系统副作用及肝、胰和/或胃肠副作用。

141. 根据权利要求 140 的方法, 其中所述副作用是 CNS 副作用。

142. 根据权利要求 141 的方法, 其中所述 CNS 副作用选自震颤、头痛、运动机能改变、精神状态改变、感觉功能改变、癫痫、失眠、

感觉异常、头晕、昏迷和谵妄。

143. 根据权利要求 140 的方法, 其中所述副作用是肝、胰和/或胃肠副作用。

144. 根据权利要求 143 的方法, 其中所述肝、胰和/或胃肠副作用是肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常。

145. 根据权利要求 140 的方法, 其中所述副作用是肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。

146. 根据权利要求 145 的方法, 其中所述肾脏和/或泌尿生殖系统副作用是中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍。

147. 根据权利要求 139 的方法, 其中所述副作用是组织代谢功能下降。

148. 根据权利要求 145 的方法, 包括与所述钙调神经磷酸酶抑制剂结合向接受所述钙调神经磷酸酶抑制剂治疗的对象施用足以减轻多种副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂。

149. 根据权利要求 137 的方法, 其中所述 BTB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

150. 根据权利要求 149 的方法, 其中所述 ABC 转运蛋白是 P-gP。

151. 根据权利要求 137 的方法, 其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是类黄酮或类黄酮衍生物。

152. 根据权利要求 151 的方法, 其中所述类黄酮或类黄酮衍生物选自槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。

153. 根据权利要求 152 的方法, 其中所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素或槲皮黄素衍生物。

154. 根据权利要求 137 的方法, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制

剂是他克莫司。

155. 根据权利要求 137 的方法, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司类似物。

156. 根据权利要求 155 的方法, 其中所述他克莫司类似物选自美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

157. 根据权利要求 137 的方法, 其中所述对象患有选自器官移植、自身免疫性疾病和炎症疾病的病症。

158. 根据权利要求 157 的方法, 其中所述病症是器官移植。

159. 根据权利要求 158 的方法, 其中所述器官移植选自肾移植、胰移植、肝移植、心脏移植、肺移植、肠移植、肾移植后的胰移植和同时的胰-肾移植。

160. 根据权利要求 157 的方法, 其中所述病症是自身免疫性疾病。

161. 根据权利要求 160 的方法, 其中所述自身免疫性疾病选自狼疮肾炎、特应性皮炎和牛皮癣。

162. 根据权利要求 157 的方法, 其中所述病症是炎症疾病。

163. 根据权利要求 162 的方法, 其中所述炎症疾病选自哮喘、外阴硬化性苔藓、慢性变应性接触性皮炎、湿疹、白癜风和溃疡性结肠炎。

164. 根据权利要求 137 的方法, 其中所述施用包括单剂量或多剂量的所述钙调神经磷酸酶抑制剂和单剂量或多剂量的所述 BTB 转运蛋白调节剂。

165. 根据权利要求 137 的方法, 其中所述施用包括所述钙调神经磷酸酶抑制剂和所述 BTB 转运蛋白调节剂以同一剂型同时施用、以单独的剂型同时施用或单独施用。

166. 根据权利要求 165 的方法, 其中所述施用包括所述钙调神

经磷酸酶抑制剂和所述 BTB 转运蛋白调节剂以同一剂型同时施用。

167. 根据权利要求 137 的方法, 其中施用的钙调神经磷酸酶抑制剂的量和施用的 BTB 转运蛋白调节剂的量的摩尔比为大约 0.001:1 至大约 10:1。

168. 根据权利要求 137 的方法, 其中当所述组合物施用于动物时, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高至少约 5%。

169. 根据权利要求 168 的方法, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在, 且 BTB 转运蛋白调节剂以与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 5%的量存在。

170. 根据权利要求 169 的方法, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量施用, 且 BTB 转运蛋白调节剂以足以改变生理区室中的钙调神经磷酸酶浓度的量施用。

171. 根据权利要求 170 的方法, 其中所述生理区室选自血液、肝、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴集结、肠、肺、心脏、肾和胆囊。

172. 根据权利要求 170 的方法, 进一步包括减少所述钙调神经磷酸酶抑制剂从钙调神经磷酸酶抑制剂发挥其治疗效果的生理区室中清除。

173. 根据权利要求 169 的方法, 其中所述副作用选自 CNS 副作用、肾脏和/或泌尿生殖系统副作用及肝、胰和/或胃肠副作用。

174. 根据权利要求 173 的方法, 其中所述副作用是 CNS 副作用。

175. 根据权利要求 174 的方法, 其中所述 CNS 副作用选自震颤、头痛、运动机能改变、精神状态改变、感觉功能改变、癫痫、失眠、感觉异常、头晕、昏迷和谵妄。

176. 根据权利要求 173 的方法, 其中所述副作用是肝、胰和/或胃肠副作用。

177. 根据权利要求 176 的方法, 其中所述肝、胰和/或胃肠副作用是肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、

便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常。

178. 根据权利要求 173 的方法, 其中所述副作用是肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。

179. 根据权利要求 178 的方法, 其中所述肾脏和/或泌尿生殖系统副作用是中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍。

180. 根据权利要求 169 的方法, 其中所述副作用是组织代谢功能下降。

181. 根据权利要求 168 的方法, 其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是 BTB 蛋白转运激活剂。

182. 根据权利要求 168 的方法, 其中所述 BTB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

183. 根据权利要求 182 的方法, 其中所述 ABC 转运蛋白是 P-gP。

184. 根据权利要求 168 的方法, 其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是类黄酮或类黄酮衍生物。

185. 根据权利要求 184 的方法, 其中所述类黄酮或类黄酮衍生物选自槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。

186. 根据权利要求 185 的方法, 其中所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素或槲皮黄素衍生物。

187. 根据权利要求 168 的方法, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。

188. 根据权利要求 168 的方法, 其中所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司类似物。

189. 根据权利要求 188 的方法, 其中所述他克莫司类似物选自美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-

去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

190. 一种改变生理区室中他克莫司或他克莫司类似物的浓度的方法，包括向需要所述他克莫司或他克莫司类似物治疗的对象施用足以改变生理区室中他克莫司或他克莫司类似物的浓度的量的 BTB 转运蛋白调节剂。

191. 根据权利要求 190 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂提高生理区室中他克莫司或他克莫司类似物的浓度。

192. 根据权利要求 191 的方法，其中所述生理区室选自血液、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴集结、肺和心脏。

193. 根据权利要求 190 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂降低生理区室中他克莫司或他克莫司类似物的浓度。

194. 根据权利要求 193 的方法，其中所述生理区室选自肝、肠、肾、肺、心脏和胆囊。

195. 根据权利要求 190 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是 BTB 蛋白转运激活剂。

196. 根据权利要求 190 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。

197. 根据权利要求 196 的方法，其中所述 ABC 转运蛋白是 P-gP。

198. 根据权利要求 190 的方法，其中所述 BTB 转运蛋白调节剂是类黄酮或类黄酮衍生物。

199. 根据权利要求 198 的方法，其中所述类黄酮或类黄酮衍生物选自槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。

200. 根据权利要求 199 的方法，其中所述类黄酮或类黄酮衍生物是槲皮黄素或槲皮黄素衍生物。

201. 根据权利要求 190 的方法，其中所述他克莫司类似物选自

美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

用于治疗的方法和组合物

交叉引用

本申请要求 2006 年 12 月 28 日提交的美国临时申请 60/882306 号、2007 年 5 月 25 日提交的美国临时申请 60/940375 号和 2007 年 7 月 31 日提交的美国临时申请 60/953192 号的优先权，这些文献通过引用全部引入本申请。

背景技术

虽然解剖上的血液屏障结构，如血液-组织屏障(BTB)，起到例如，将中枢神经系统与系统血液循环隔离的障碍的作用，但药用物质常常穿越该屏障而引起全身性副作用而不是产生希望的局部效应。

例如，据报道，普乐可复(Prograf)一市场上用于防止移植排斥的主要的免疫抑制剂一在大约 55%的肝移植受体中引起神经毒性，包括震颤、头痛和其它运动机能、精神状态和感觉功能方面的改变。震颤在 54%的普乐可复治疗的肾移植患者和 15%的心脏移植患者中发生。其它免疫抑制剂(如环孢菌素)也引起导致不希望的副作用的神经毒性。普乐可复也已显示引起、可能引起急性和慢性中毒性肾损害。由于实体器官移植越来越多且移植物要维持比过去的维持时间更长的时间(在 2003 年提供的肾预计要维持 20 年)，因此需要找到减少影响患者生活质量的副作用的方法。

发明内容

本发明提供了使用血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂以例如，减轻或消除钙调神经磷酸酶(calcineurin)抑制剂的副作用和/或增强钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的方法、组合物和试剂盒。

在一个方面中，本发明提供包含 BTB 转运蛋白调节剂的组合物。

在一些实施方式中, 本发明提供包含有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂的组合物。在该方面的一些实施方式中, 本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物, 其中当该组合物施用于动物时, BTB 转运蛋白调节剂的含量足以增强钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果。在该方面的一些实施方式中, 本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物, 其中当该组合物施用于动物时, BTB 转运蛋白调节剂的含量足以提高生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度。在本发明组合物的一些实施方式中, 所述生理区室包括血液、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴集结(peyer's patches)、肺和心脏。

在该方面的一些实施方式中, BTB 转运蛋白包括 ABC 转运蛋白。在组合物的一些实施方式中, 组合物中的 BTB 转运蛋白调节剂包括 BTB 转运蛋白激活剂。在一些实施方式中, 组合物中的 BTB 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 BTB 转运蛋白调节剂包括多酚。在本发明的一些实施方式中, 多酚包括类黄酮。在一些实施方式中, 多酚包括槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮(flavon)、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷(rhoifolin)、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮(chalcone)、根皮素、根皮苷(phlorizdin)、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。在一些实施方式中, 所述类黄酮是槲皮黄素。

在本发明组合物的一些实施方式中, 所述 BTB 转运蛋白调节剂降低副作用。在本发明组合物的一些实施方式中, BTB 转运蛋白调节剂降低中枢神经系统(CNS)作用。在一些实施方式中, CNS 作用选自震颤、头痛、运动机能改变、精神状态改变、感觉功能改变、癫痫(seizure)、失眠、感觉异常、头晕、昏迷和谵妄。在本发明组合物的一些实施方式中, BTB 转运蛋白调节剂降低肝、胰和/或胃肠副作用。在一些实施方式中, 肝、胰和/或胃肠副作用是肝坏死、肝脏毒

性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常。在本发明组合物的一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂降低肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。在一些实施方式中，肾脏和/或泌尿生殖系统副作用是中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍。在一些实施方式中，所述副作用是组织代谢功能下降。

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的组合物和药学上可接受的赋形剂。在该组合物的一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂和 BTB 转运蛋白调节剂的摩尔比为大约 0.001:1 至大约 10:1。在组合物的一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂以约 0.1-1000 mg 的量存在，且 BTB 转运蛋白调节剂以约 10-1000 mg 的量存在。在本发明的一些实施方式中，试剂盒包括本发明的组合物和该组合物的使用说明。

在另一个方面中，本发明提供利用 BTB 转运蛋白调节剂的方法。在该方面的一些实施方式中，本发明提供通过向患有病症的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以提高钙调神经磷酸酶抑制剂治疗效果的量的 BTB 转运蛋白调节剂而治疗该病症的方法。在本发明方法的一些实施方式中，当组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比提高至少约 5%。

在本发明方法的一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是 BTB 蛋白转运激活剂。在该方面的一些实施方式中，本发明提供通过向患有病症的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂而治疗该病症的方法。在一些实施方式中，所述调节剂减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的多种 CNS 作用。在该方面的一些实施方式中，本发明提供通过向患有病症的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的肝、胰和/或胃肠副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂而治疗该病症的方法。在一些

实施方式中，所述调节剂减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的多种肝、胰和/或胃肠副作用。在该方面的一些实施方式中，本发明提供通过向患有病症的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的肾脏和/或泌尿生殖系统副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂而治疗该病症的方法。在一些实施方式中，所述调节剂减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的多种肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂和 BTB 转运蛋白调节剂在单一组合物中施用。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂和 BTB 转运蛋白调节剂在组合物中混合。

在本发明方法的一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在且 BTB 转运蛋白激活剂以与没有 BTB 转运蛋白激活剂时的作用相比足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 5% 的量存在。在一些实施方式中，所述施用是口服施用。在本发明方法的一些实施方式中，所述副作用是 CNS 副作用。在一些实施方式中，CNS 副作用选自震颤、头痛、运动机能改变、精神状态改变、感觉功能改变、癫痫、失眠、感觉异常、头晕、昏迷和谵妄。在本发明方法的一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂降低肝、胰和/或胃肠副作用。在一些实施方式中，肝、胰和/或胃肠副作用是肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常。在本发明方法的一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂降低肾脏和/或泌尿生殖系统副作用。在一些实施方式中，肾脏和/或泌尿生殖系统副作用是中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍。在一些实施方式中，所述副作用是组织代谢功能下降。

在本发明方法的一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在且 BTB 转运蛋白调节剂以足以提高生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度的量存在。在本发明方法的一些实施方式中，所述生理区室选自血液、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴

集结、肺和心脏。

在本发明方法的一些实施方式中，本发明提供通过向患有病症的动物施用有效量的他克莫司(tacrolimus)和足以改变生理区室中他克莫司的浓度的量的 BTB 转运蛋白调节剂而治疗该病症的方法。在本发明方法的一些实施方式中，生理区室选自血液、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴集结、肺、心脏、肾、胰、肝和胆囊(gall bladder)。在本发明方法的一些实施方式中，BTB 转运调节剂减少他克莫司从药物发挥治疗效果的生理区室中清除。

在本发明方法的一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂包括 P-gP 的激活剂。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂包括多酚。在一些实施方式中，多酚包括类黄酮。在本发明的一些实施方式中，多酚包括槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中，类黄酮包括槲皮黄素或天然产生的(生物)类黄酮的其它取代类似物。在本发明的一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司或他克莫司类似物。他克莫司类似物的例子包括美立霉素(meridamycin)、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。

在本发明方法的一些实施方式中，个体患有包括器官移植、自身免疫性疾病和炎症疾病的病症。在一些实施方式中，个体经历器官移植。在一些实施方式中，器官移植选自肾移植、胰移植、肝移植、心脏移植、肺移植、肠移植、肾移植后的胰移植和同时的胰-肾移植。在一些实施方式中，个体患有自身免疫性疾病。在一些实施方式中，自身免疫性疾病选自狼疮肾炎、特应性皮炎(actopic

dermatitis)、类风湿性关节炎和牛皮癣。在一些实施方式中，个体患有炎性疾病。在一些实施方式中，炎性疾病选自哮喘、外阴硬化性苔藓(vulvar lichen sclerosis)、慢性变应性接触性皮炎、湿疹、白癜风和溃疡性结肠炎。

在本发明方法的一些实施方式中，所述施用包括单剂量或多剂量的所述钙调神经磷酸酶抑制剂和单剂量或多剂量的所述 BTB 转运蛋白调节剂。在本发明方法的一些实施方式中，所述施用包括所述钙调神经磷酸酶抑制剂和所述 BTB 转运蛋白调节剂以同一剂型同时施用、以单独的剂型同时施用或单独施用。在本发明方法的一些实施方式中，所述施用包括钙调神经磷酸酶抑制剂和所述 BTB 转运蛋白调节剂以同一剂型同时施用。在本发明方法的一些实施方式中，所述施用是口服施用。

这里描述的方法和组合物的其它目的、特征和优势通过下面的详细说明将变得很清楚。但是，应当理解，尽管详细的说明和特定的实施例表明了特定的实施方式，但该详细说明和特定的实施例只是以举例说明的方式给出，因为通过这一详细说明，在本发明的精神和范围内的各种变化和改进对于本领域技术人员是显而易见的。

在本说明书中提到的所有公开、专利和专利申请在此通过引证引入，正如各单个的公开或专利申请特别地和单个地表明通过引证引入一样。

附图说明

本发明的新特征在所附的权利要求中详细地给出。参照下面给出利用了本发明原理的示例性实施方式的详细说明和附图可以更好地理解本发明的特征和优势，附图中：

图 1 描述了调控进入脑的通路的血脑屏障(BBB)和血液-脑脊液(CSF)屏障。

图 2 描述了调节具有不同亲脂性的化合物的脑渗透率的各种转运体。

图 3 提供流入和流出活性转运体的图解。

图 4 描述了在 0.5:1 的 R:S 比例下槲皮黄素对 MLR 应答中淋巴细胞增殖的 FK 506 抑制作用的效应(n=3)。

图 5 描述了在 1:1 的 R:S 比例下槲皮黄素对 MLR 应答中淋巴细胞增殖的 FK 506 抑制作用的效应(n=3)。

图 6 描述了在 5:1 的 R:S 比例下槲皮黄素对 MLR 应答中淋巴细胞增殖的 FK 506 抑制作用的效应(n=3)。

图 7 描述了在 Con A 刺激后槲皮黄素对淋巴细胞增殖的 FK 506 抑制作用的效应(n=3)。

图 8 显示在高细胞浓度下槲皮黄素和他克莫司对小鼠脾细胞的伴刀豆球蛋白 A 应答的效应。

图 9 显示在低细胞浓度下槲皮黄素和他克莫司对小鼠脾细胞的伴刀豆球蛋白 A 应答的效应。

图 10 显示高细胞浓度下槲皮黄素和他克莫司对小鼠脾细胞的 LPS 应答的效应。

图 11 显示低细胞浓度下槲皮黄素和他克莫司对小鼠脾细胞的 LPS 应答的效应。

图 12 显示在高细胞浓度下溶剂处理(vehicle treatment)对促细胞分裂剂应答的效应。

图 13 显示在低细胞浓度下溶剂处理对促细胞分裂剂应答的效应。

图 14 描述了高细胞浓度下不同剂量的槲皮黄素对 Con A 刺激后淋巴细胞增殖的 FK 506 抑制作用的效应。

图 15 描述了低细胞浓度下不同剂量的槲皮黄素对 Con A 刺激后淋巴细胞增殖的 FK 506 抑制作用的效应。

图 16 描述了 1 mg/kg i.v.给药后 FK 506 在雄性 Lewis 大鼠中的药代动力学参数的表格。

图 17 描述了施用槲皮黄素后不同时间点的 FK 506 血浆水平。

图 18 描述了在槲皮黄素的两个不同浓度下用 FK 506 i.v.和槲皮

黄素 i.p.处理的大鼠的计算 AUC (0-无穷大)。

图 19 描述了在槲皮黄素的两个不同浓度下用 FK 506 i.v.和槲皮黄素 i.p.处理的大鼠的非房室计算值的表格。

图 20 描述了在槲皮黄素的两个不同浓度下槲皮黄素 i.p.施用后的不同时间点全血中的 FK 506 水平。

具体实施方式

现在详细说明本发明的特别优选的实施方式。优选实施方式的实施例在下面的实施例部分中加以说明。

除非另外定义，本文中使用的所有技术和科学术语具有如本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本文中提到的所有专利和公开文件通过引用引入本申请。

在一个方面中，本发明提供利用对与钙调神经磷酸酶抑制剂治疗相关的作用进行调节，例如减轻或消除副作用和/或提高治疗效果的物质的组合物和方法。在一个方面中，本发明提供利用改变生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度的物质的组合物和方法。在一些实施方式中，本发明提供利用钙调神经磷酸酶抑制剂和减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂治疗相关副作用的物质的组合的组合物和方法。在一些实施方式中，本发明提供利用钙调神经磷酸酶抑制剂和增加或增强钙调神经磷酸酶抑制剂治疗相关治疗效果的物质的组合的组合物和方法。在一些实施方式中，本发明提供利用钙调神经磷酸酶抑制剂和改变生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度的物质的组合的组合物和方法。钙调神经磷酸酶抑制剂的例子包括环孢菌素 A (CsA)、他克莫司和他克莫司类似物。

血脑屏障和胎盘屏障

A. 血脑屏障

向脑中的进入受到至少两个屏障的控制，即血脑屏障(BBB)和血液-脑脊液(CSF)屏障(参见图 1)。除非另外说明，如本文中所使用的

术语“血脑屏障”可以包括血液-脑和血液-CSF屏障。本文中所述的方法和组合物适于调节药物向脑中的进入。在一些实施方式中，所述方法和组合物涉及血脑屏障和/或血液-CSF屏障的改变以防止药物进入中枢神经系统(CNS)，例如通过促进药物从CNS外流。在一些实施方式中，本发明的组合物和方法利用了血脑屏障转运蛋白的调节剂。在一些实施方式中，本发明的组合物和方法利用了血脑屏障转运蛋白的激活剂。

血脑屏障由脑毛细血管内皮细胞的紧密细胞间连接形成。所述连接以闭锁小带(zonulae occludentes)和紧密连接密封。毛细血管被连续的基膜包封周细胞(间断的细胞层)覆盖，且外基膜与星形细胞接触。跨内皮的电阻很高，为大约1500-大约2000 Ω/cm^2 。

血脑屏障通过易化运输和/或易化流出(facilitated efflux)调节物质在循环血液和脑之间的输送。内腔表面和腔外(abluminal)表面的界面都包含物理的和代谢的转运体成分。

物质在循环血液和脑之间的交换可以通过测算辛醇/ H_2O 分配系数、易化运输和/或易化流出来确定。测量血脑屏障完整性的方法可用于鉴别用于本文描述的方法和组合物中的合适的中枢神经系统调节剂。

存在着调节具有不同亲脂性的化合物的脑渗透率的各种不同转运体(参见图2)。一般，亲水性营养物质，如葡萄糖和氨基酸，被允许进入本文描述的方法和组合物的生理区室中。相反，具有低亲脂性的化合物通过例如外源物(xenobiotic)外排转运体从生理区室中泵出。这些转运体优选通过本文中描述的方法和组合物进行调节以防止化合物和药物进入中枢神经系统。

血液-CSF屏障由环绕脑和脊髓的脉络丛和蛛网膜上皮的紧密连接形成。它参与微量营养素提取、代谢废物的清除和药物的转运。

化合物进入和流出脑的机制和路径包括：用于水溶性物质的水性旁细胞(paracellular)途径，用于脂溶性物质的跨细胞亲脂途径，用于葡萄糖、氨基酸、嘌呤等的转运蛋白，用于胰岛素、转铁蛋白等

的特定受体介导的胞吞作用，用于白蛋白、其它血浆蛋白等的吸附胞吞作用和转运体(如，血脑屏障转运蛋白)，如 P-糖蛋白(P-gP)、多药耐药性蛋白(MRP)、有机阴离子转运体(OAT)外排泵、 γ -氨基丁酸(GABA)转运体和调节药物和其它外源物(xenobiotics)的转运的其它转运体。本发明的方法和组合物可能涉及这些转运体中的一种或多种的调节。优选地，中枢神经系统调节剂影响这些机制和路径中的一种或多种以将药物从中枢神经系统中排出。

本文中描述的方法和组合物也调节其它 CNS 屏障，如神经元转运屏障及其它 CNS 屏障。

在一些实施方式中，血脑屏障以一氧化氮合酶(NOS)抑制剂进行调节。优选地，NOS 抑制剂是 NOS-3 抑制剂。NOS-3 抑制剂的非限制性的例子包括 L-精氨酸类似物，如 N^G-单甲基-L-精氨酸(L-NMMA)、L-N-甲基精氨酸(L-NMA)、N^G-硝基-L-精氨酸甲基酯(L-NAME)、7-硝基吲唑(7-NI)。参见 WO 00/23102，其通过引用全文引入本申请中。

B. 血液-组织屏障转运体

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 转运蛋白是具有相似结构特征的膜转运体的超家族。这些转运蛋白广泛地分布于原核和真核细胞中。它们在维持对外源分子的屏障和从特定空间(privileged space)清除废物方面具有关键作用，且可能在具有对细胞毒性药物的耐药性的特定神经胶质肿瘤中过度表达。该超家族的 48 个成员得到了说明。有 7 个主要的亚族，其包括 ABC A-G。亚族 C、B 和 G 在血脑屏障和血液-CSF 屏障的转运活性中发挥作用。ABC A 底物包括脂类和胆固醇；ABC B 转运体包括 P-糖蛋白(P-gP)和其它多药耐药性蛋白(MRP)；ABC C 包括 MRP 蛋白；ABC E 在卵巢、睾丸和脾中表达；且 ABC G 包括乳腺癌耐药蛋白(BCRP)。

可以通过本发明的方法和组合物调节的血液-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肽(包括脑啡肽和 δ 啡肽(deltorphin) II)、阴离子化合物、吲哚美辛、水杨酸和西咪替丁。OAT 受到氯苯氨丁酸、甲氧咪胍、吲哚美辛等的抑制并转运 HVA(多巴胺代谢物)及去甲肾上腺素、肾上腺素、5-HT3 和组胺的代谢物。

GABA 转运体是 Na 和 Cl 依赖性的, 且对于 GABA、牛磺酸、 β -丙氨酸、甜菜碱和哌啶甲酸是特异性的。GAT2 转运体位于毛细管内皮细胞的腔外和内腔表面上。GAT-1 位于神经元和神经胶质的外侧。GABA 转运体底物包括氯羟安定、咪达唑仑、安定、氯硝安定(klonazepam)和氯苯氨丁酸。丙磺舒(probenicid)抑制来自毛细管内皮细胞的内腔膜 GABA 转运体。GAT-1 受到噻加宾(Tiagabine)的抑制。

在一些实施方式中, 本发明提供调节 P-gP, 例如激活 P-gP 的方法和组合物。P-gP 也称作 ABCB1, 其通过将化合物排出到胆汁、尿和肠内腔中而将其泵离, 从而形成保护性屏障。在啮齿动物中已鉴别出三种异形体(mdr1a、mdr1b、mdr2), 且在人体中鉴别出两种(MDR1 和 MDR2)。它在脑脉络丛的上皮(其形成血液-脑脊液屏障)中, 以及脑毛细血管的内腔表面(血脑屏障)上和其它已知具有血液-组织屏障的组织(如胎盘、卵巢和睾丸)上表达。

在脑中, P-gP 在脑实质内的多种细胞类型(包括星形细胞和小胶质细胞)中和毛细管内皮的内腔质膜中表达, 其中它起到进入的屏障和排出泵活性的作用。P-gP 将大脑内皮细胞外的许多种底物转运到血管腔中。P-gP 还在脉络丛的顶膜中表达并可以将底物转运到 CSF 中。

P-gP 底物包括倾向于亲脂的分子、平面分子或者不带电或带正电荷的分子。非限制性的例子包括有机阳离子、弱有机碱、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、蒽环类抗生素(anthracycline)、秋水仙碱、地塞米松、地高辛、地尔硫草、HIV 蛋白酶抑制剂、洛哌丁胺、MTX、吗啡、昂丹司琼、苯妥英和

β -阻滞剂。P-gP 的抑制剂包括奎尼丁、维拉帕米、利福平、PSC833(参见 Schinkel, J. Clin Invest., 1996, 这里通过引用全文引入)、卡马西平和阿米替林(amitryptiline)。

多药耐药性蛋白(MRP)底物包括葡萄糖醛酸对乙酰氨基酚、蛋白酶抑制剂、氮甲喋呤和氮苄青霉素。MRP 的抑制剂包括丁硫堇(buthionine sulfoximine)一谷胱甘肽合成的抑制剂。

可以在本发明方法和组合物的实施方式中进行调节的转运体的进一步的信息在下面的表 1 中给出。图 3 也提供了流入和流出活性转运体的示例。

表 1 - 血液-组织屏障中的活性转运体

活性转运体	血脑屏障中的生理功能	典型底物
P-糖蛋白 (P-gP)	限制磷脂、外源物和其它药物在 CNS 中的积聚; 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、盐酸阿米替林、丙戊酸盐(depakote)、环孢霉素、蛋白酶抑制剂、地高辛、钙通道阻滞剂、长春花碱类、萘环类抗生素、伊维菌素、醛固酮、氢化可的松、地塞米松、紫杉烷类、多潘立酮、昂丹司琼
多药耐药性蛋白(MRP)家族	MRP 家族成员介导非结合的两性阴离子及与谷胱甘肽、葡萄糖醛酸和硫酸盐偶联的亲脂化合物的 ATP 依赖性转运; 解毒功能包括白三烯代谢物的排出; 叶酸转运。	葡萄糖醛酸对乙酰氨基酚、蛋白酶抑制剂、氮甲喋呤、氮苄青霉素
GABA 转运体	GAT1 驱动 GABA 进入神经	氯羟安定、咪达唑仑、

(GAT-1 和 GAT-2 BGT-1)	元;介导 GABA 从脑中清除。	安定、氯硝安定、氯苯 氨丁酸
有机阴离子转 运(OAT)系统	限制硫代嘌呤(thiopurine)摄 取;转运 HVA(多巴胺代谢物) 及去甲肾上腺素、肾上腺素、 5-羟色胺和组胺的代谢物。	阿片肽, 包括脑啡肽和δ 啡肽 II、阴离子化合物、 吲哚美辛、水杨酸、西 咪替丁

C. 胎盘屏障

从母体循环进入胎儿的通路受到胎盘(将母亲的血液供给和胎儿分离的物理屏障)的控制。胎盘的主要功能是从母体向胎儿输送营养物质和氧及帮助将废物从胎儿清除到母体。因此, 胎盘提供了母体和胎儿循环系统之间的联系, 同时起到保护胎儿免受母体血液中的外源物质影响的屏障的作用。因此, 本文中描述的方法和组合物的一些实施方式是用于调节药物、钙调神经磷酸酶抑制剂、化学物质和其它物质通过胎盘的通路。在一些实施方式中, 所述方法和组合物涉及胎盘屏障的改变以防止药物通过胎盘屏障进入到胎儿环境中, 例如通过药物跨越胎盘的外排。

由于胎儿对于药物或其它外源物质的敏感性, 对胎盘屏障进行调节以防止这类物质进入到胎儿环境中是很重要的。研究表明, 几乎所有在怀孕期间施用的药物都会一定程度地通过被动扩散进入胎儿的血液循环, 潜在地在胎儿的生长和发育阶段中对胎儿造成危害。参见, 例如 Syme, M.R.等, Clin. Pharmacokinet. 43:487-514 (2004), 该文献通过引用全文引入。另外, 胎儿可能另外受到通过位于滋养层的胎儿和母体侧的各种不同转运体被主动地泵送越过胎盘的药物的伤害。易化扩散对于某些药物也表现为次要的输送机制。因此, 对通过胎盘的进入途径的调节对于防止胎儿接触母体循环系统中的药物和其它物质是重要的。

胎盘的发育和解剖学

除了其屏障作用外，胎盘的功能之一是将胎儿连接到靠近子宫底的子宫壁上，更经常是在子宫的后壁而不是前壁上。在胎儿发育过程中胎盘通过胎儿和母体部分的交织形成，这使得胎儿和母体的循环系统的位置紧密接近。

胎盘的胎儿部分由叶状绒毛膜的绒毛组成。这些结构重复分枝，且在整个胎儿发育阶段中尺寸增大。叶状绒毛膜绒毛悬置于绒毛间隙中，它们在此浸浴于母体血液中。绒毛内的循环通过子宫动脉输送到该空隙并通过子宫静脉运离。脐动脉的分支进入各绒毛中并终止于毛细血管丛，血液通过脐静脉的支流从毛细血管丛排干。绒毛管被胶状结缔组织组成的中胚层薄层环绕，中胚层薄层覆盖有两个阶层(strara)的源自滋养层(较深的层)的外胚层细胞。下一层组织由中胚层组织构成，其代表细胞滋养层或郎罕氏层。表面层(其与母体血液接触)是合体滋养层。在第五个月后，所述两个阶层的细胞被单层的扁平细胞取代。

胎盘的母体部分由包含绒毛间隙的蜕膜(decidua placentalis)形成。如上所述，这一间隙通过滋养层网络中间隙的增大和互通产生。这些改变涉及更大部分的子宫粘膜致密层的消失，但该层的更深的部分得以保持并致密化以形成被称为基板的结构。在基板和子宫肌纤维之间是子宫粘膜海绵层和界面层。通过海绵层、界面层和基板，子宫动脉和静脉与绒毛间隙互通。子宫腔(uterine vessel)的内皮内层在其终止于绒毛间隙中的点处中止，绒毛间隙以合体滋养层为内衬。子宫粘膜致密层的部分得到保持并致密化以形成一系列的隔壁，该隔壁从基板延伸穿过胎盘的厚度，并细分成可在离体胎盘的子宫表面上观察到的小叶或绒毛叶。绒毛叶起到了胎盘内的脉管单元的作用。

胎儿和母体血流横穿过胎盘，前者经过胎盘绒毛的血管，而后者经过绒毛间隙。这两个循环不发生相互混合，而是通过绒毛的精细的壁彼此分离。尽管如此，胎儿血液能够通过绒毛壁从母体血液

吸收氧和营养物质，并向母体血液放出废物。经纯化的血液通过脐静脉送回胎儿体内。因此，胎盘不仅建立了母亲和胎儿之间的机械连接，而且为胎儿提供营养、呼吸和排泄的服务。

在胚胎和早期的胎儿发育过程中，母体血液并不通过胎盘与胎儿循环系统连通。母体血液在胚胎期不灌注胎盘且胎儿-胎盘-母体循环并没有建立，直到妊娠的第 10 周左右。因此，在妊娠的前面 10 周的时间内母体血液中的药物和其它化学物质的访问是经由通过胞外液的扩散发生的。母体血液对胎盘循环的访问仅发生在胎儿-胎盘-母体循环发育和建立之后。

D. 胎盘转运机制

经胎盘的交换已知涉及被动传输、主动转运、易化扩散、吞噬作用和胞饮作用。参见，例如 Pacifici GM 等, Clin. Pharmacokinet. 28:235-69 (1995)，其通过引用全文并入。但是，研究已经表明吞噬作用和胞饮作用太慢而不能对从母体循环到胎儿的药物或化学物质传输产生任何重大的影响(Syme 等 (2004))。因此，本文中公开的方法和组合物一个实施方式是调节药物、钙调神经磷酸酶抑制剂、化学物质和其它物质跨越胎盘屏障的被动传输、易化扩散和主动转运。

被动传输

本文中公开的方法和组合物一个实施方式是调节药物、化学物质和其它物质跨越胎盘屏障的被动传输。被动传输代表分子顺着浓度梯度通过物理屏障(如细胞膜)的渗透。被动扩散不需要能量的输入，是不可饱和的且不发生竞争性抑制。当药物通过被动扩散越过胎盘时，在任何给定时间内穿越的药物的量取决于母体循环中药物的浓度、其物理化学性质和确定药物通过的难易的胎盘性质。

被动扩散对于主要非离子化的低分子量和高脂溶性的药物是有利的。胎盘类似于脂双层膜，所以除非有任何适用的主动转运机制，

仅药物的非蛋白质结合部分自由地扩散越过胎盘。

易化扩散

本文中公开的方法和组合物的另一个实施方式是胎盘屏障中易化扩散机制的调节。易化扩散需要在胎盘内存在载体物质。另外，系统的转运在相对于转运体的米-曼氏常数(K_m)的高浓度下达到饱和。但是，通过这一机制的转运不需要能量的输入，这与物质的主动转运相反。易化扩散通常使药物、化学物质或物质的浓度在母体和胎儿循环之间相等。对于许多物质(如碳水化合物)，可能的情况是在胎儿的功能和代谢需要不能由被动扩散单独满足时，易化扩散提供了提高转运速率的手段。Folkart GR 等 Am. J. Obstet. Gynecol., 80:221-223 (1960)，其通过引用并入本申请。

研究已经表明，仅少数的药物利用易化扩散机制越过胎盘屏障。已证明更昔洛韦(Ganciclovir)通过载体依赖的系统被吸收进入朝向母体的合体滋养层小泡中。Henderson GI 等, Am. J. Med. Sci. 306:151-156 (1993)。但是，更昔洛韦的转运可能涉及被动和易化扩散机制的结合，限速传输步骤是被动扩散 (Syme 等, (2004))。对于头孢菌素、头孢氨苄和糖皮质激素，胎盘的载体介导转运系统也在朝向母体的合体滋养层膜囊中发现。Kudo Y 等, Biochim. Biophys. Acta 731:415-420 (1989)，Fant ME 等, Biochim. Biophys. Acta 731:415-420 (1983)，其通过引用并入本申请中。鉴于相对较少的药物采用这一机制，有人提出结构相关的内源性化合物(如激素和核苷)是最可能从这一转运系统受益的主要种类(Syme 等, (2004))。

主动转运体

本文中公开的方法和组合物的另一个实施方式是利用调节剂或钙调神经磷酸酶抑制剂操纵药物、化学物质和其它物质跨越胎盘屏障的主动转运。跨越胎盘屏障的主动转运与易化扩散或被动转运相反，其需要能量，通常是三磷酸腺苷(ATP)形式的能量或储存在 Na^+ 、

Cl⁻或 H⁺产生的跨膜电化学梯度中的能量。因为能量的输入，主动转运系统可以逆浓度梯度工作，但可能发生转运体的饱和。

对于营养物质(如氨基酸、维生素和葡萄糖)的胎盘转运系统已经进行了深入的研究。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), 所有这些文献通过引用并入本申请中。药物的主动转运通过相同的转运系统发生，很可能是由于转运的药物与内源性物质之间的结构相似性(Syme 等, (2004))。

主动药物转运体位于朝向母体的刷状缘(顶)膜或朝向胎儿的底外侧(basolateral)(基)膜中，它们在此处将药物泵入或泵出合胞滋养层(syncytiotrophoblast)。表 2 总结了已经在胎盘中鉴别出的主动转运体。

表 2. 胎盘中的主动转运体

主动转运体	胎盘中的生理功能	典型底物
P- 糖 蛋 白 (P-gP)	疏水性阳离子化合物的胎 儿-母体传输	地高辛、环孢菌素、 沙 奎 那 维 (saquinavir)、长春新 碱、长春花碱、紫杉 醇、地塞米松、特非 那定、西罗莫司 (sirolimus)、奎尼丁、 昂丹西酮、洛哌丁胺
多药耐药性蛋 白 1 (MRP1)	谷胱甘肽、硫酸盐和葡糖 苷酸偶联物(双阴离子硫酸 化胆汁盐)的胎儿-母体传 输	氨甲喋呤、依托泊苷、 长春新碱、顺铂、长 春花碱、HIV 蛋白酶 抑制剂
多药耐药性蛋 白 2 (MRP2)	谷胱甘肽、硫酸盐和葡糖 苷酸偶联物(双阴离子硫酸 化胆汁盐、胆红素葡糖苷	依托泊苷、顺铂、阿 霉素、长春新碱、长 春花碱、氨甲喋呤、

	酸(glucoronide)、雌二醇葡萄糖苷酸)的胎儿-母体传输	对乙酰氨基酚、葡萄糖苷酸、格帕沙星(grepafloxacin)、氨苄青霉素(ampilicillin)
多药耐药性蛋白 3 (MRP3)	阴离子偶联物的胎儿-母体传输	氨甲喋呤、依托泊苷
乳腺癌耐药蛋白(BCRP)	未知	拓扑替康、米托蒽醌、阿霉素、柔红霉素
5-羟色胺转运体 (SERT)	5-羟色胺传输	苯丙胺类
去甲肾上腺素转运体 (NET)	多巴胺和去甲肾上腺素传输	苯丙胺类
神经元外单胺转运体(OCT3)	5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素、组胺传输	苯丙胺类、丙咪嗪、去甲丙咪嗪、氯压定、西咪替丁
有机阳离子转运体(OCTN)	肉碱的母体-胎儿传输	甲基苯丙胺、奎尼丁、维拉帕米、吡拉明
单羧酸盐转运体	乳酸盐和丙酮酸盐的胎儿-母体传输	丙戊酸
二羧酸盐转运体	琥珀酸盐和 α -酮戊二酸盐的母体-胎儿传输	未知
钠/多维维生素转运体(SMVT)	生物素和泛酸盐的母体-胎儿传输	卡马西平、普里米酮

P-糖蛋白(*P*-gP)

本文中公开的方法和组合物的另一个实施方式是胎盘 *P*-gP 转运体的调节。多药耐药性基因(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 在刷状缘膜而不是基膜的滋养层细胞中表达。Cordon-Cardo C 等, J. Histochem. Cytochem.

38:1277-87 (1990), Sugawara I 等, Cancer Res. 48:1926-1929 (1988), 其通过引用并入本申请中。研究证明, 胎盘 P-gP 调节环孢菌素、长春新碱、长春花碱和地高辛向滋养层细胞的传输。Ushigome F 等, Eur. J. Pharmacol. 408:1-10 (2000); Pavcek P 等, J. Pharm. Sci. 10:1583-1592 (2001), 其通过引用并入本申请中。但是, 药物的传输主要是沿胎儿-母体传输方向, 因而减少了胎儿对药物的接触(Ushigome 等, (2000))。

在 *mdr 1a* (P-gP) 敲除(-/-)小鼠中进行的研究证明了 P-gP 转运体在减少胎儿对药物和其它化学物质或物质的接触方面的重要性。例如, Lankas 等(Reprod. Toxicol. 12:457-463 (1998), 其通过引用并入本申请中)已经表明, 杀虫剂除虫菌素的异构体的施用与 *mdr 1a* 敲除小鼠中胎儿腭裂的 100% 的发病率有关。相反, 在与敲除小鼠相同的测试剂量下, 杂合(+/-)小鼠的敏感性较低, 而纯合(+/+)小鼠是不敏感的。另外, 化学物质暴露的程度与由胎儿基因型确定的 P-gP 的表达负相关。其它 *mdr 1a* 敲除小鼠的研究已经证实了 P-gP 转运体发挥的主要的胎儿保护作用。Smit JW 等, J. Clin. Invest. 104:1441-1447 (1999)。

多药耐药性相关蛋白(MRP)家族

本文中公开的方法和组合物的另一个实施方式是胎盘 MRP 转运体的调节。MRP 家族由七个成员组成, 命名为 MRP1 至 MRP7。对于它们的综述可以参见 Borst P 等, J. Natl. Cancer Inst. 92:1295-1302 (2000), 其通过引用并入本申请中。在人的胎盘中, 已经确认了至少三个 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), 其通过引用并入本申请中。MRP1 和 MRP3 被发现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 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))。

MRP 相关胎盘蛋白主要地沿胎儿母体传输方向转运多种物质。因而, 研究者指出, MRP 转运体可能通过从胎儿清除代谢终产物到母体而发挥胎儿保护作用。St.-Pierre 等, (2000); Cui Y 等, Mol. Pharmacol. 55:929-937 (1999), 其通过引用并入本申请中。

乳腺癌耐药性蛋白(BCRP)

本文中公开的方法和组合物的另一个实施方式是胎盘 BCRP 转运体的调节。BCRP—ATP 驱动的转运体—在胎盘中高度表达。Allikmets R.等, Cancer Res. 58:5337-5339 (1998), 其通过引用并入本申请中。BCRP 负责赋予肿瘤细胞对化学钙调神经磷酸酶抑制剂(chemocalcineurin inhibitors)(如拓扑替康、米托蒽醌、阿霉素和柔红霉素)的抗性。Allen JD 等, Cancer Res. 59:4237-4241 (1999)。已证明 BCRP 在小鼠中限制拓扑替康和米托蒽醌向胎儿的传送。Jonker JW 等, J. Natl. Cancer Inst. 92:1651-1656 (2000), 其通过引用并入本申请中。

单胺转运体

再另一实施方式是胎盘中单胺转运体的调节。研究已经确认胎盘单胺转运体为 5-羟色胺转运体(SERT)、去甲肾上腺素转运体(ET)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), 所有这些文献通过引用并入本申请中。SERT 和 NET 从跨膜的 Na^+ 和 Cl^- 电化学梯度得到能量, 且主要位于胎盘滋养层的刷状缘膜中。SERT 和 NET 都从母体循环向胎儿转运 5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素。SERT 和 NET 转运体的药物底物包括苯丙胺类, 虽然可卡因和非三环抗抑郁剂以高亲和性与 SERT 和 NET 转运体结合而不跨膜传输。

OCT3 位于基膜上, 它在此处通过独立于 Na^+ 和 Cl^- 的系统转运

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)。苯丙胺类、丙咪嗪和去甲丙咪嗪可以被胎盘 OCT3 主动转运。

有机阳离子转运体

本发明另外的一个实施方式是胎盘有机阳离子转运体的调节。胎盘 Na^+ 驱动的有机阳离子转运体 2(OCTN2) 已经得到确认并位于合胞滋养层的基膜上。Wu X 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 290:1482-1492 (1999), 其通过引用并入本申请中。胎盘 OCTN2 沿母体-胎儿传输的方向跨胎盘转运肉碱。Ohashi R. 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 291:778-784 (1999), 其通过引用并入本申请中。研究已经确认甲基苯丙胺、奎尼丁、维拉帕米、吡拉明、去甲丙咪嗪、二甲基氨基氯吡咪(dimethylamiloride)、西咪替丁和普鲁卡因胺(procainimide)为 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), 其通过引用并入本申请中。

单羧酸盐转运体和二羧酸盐转运体

本文中公开的方法和组合物的另一个实施方式是单羧酸盐(MCT)和二羧酸盐(NaDC3)转运体的调节。利用电化学梯度进行转运的 MCT(如乳酸盐转运)和 NaDC3(如琥珀酸盐转运)都位于胎盘的刷状缘膜上, MCT 在基膜中以较低的水平表达。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), 其全部通过引用并入本申请中。丙戊酸(一种致畸物质)可能是 MCT 转运的底物, 并且与乳酸盐进行跨胎盘屏障转运的竞争。Nakamura H. 等, Pharm. Res. 19:154-161 (2002), 其通过引用并入本申请中。

转运体调节剂(如, 激活剂或抑制剂)

本发明提供用于减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂在 CNS 和/或胎儿中的效应的组合物和方法。在一些实施方式中,本文中描述的组合物和实施方式调节钙调神经磷酸酶抑制剂流出生理区室的外排,包括通过 BTB 或胎儿转运蛋白(如 P-gP 转运体)跨过血脑屏障或胎盘屏障。在一些实施方式中,这类调节剂激活和/或增加通过血脑屏障或胎盘屏障上的 BTB 或胎儿转运蛋白(如 P-gP 转运体)的外排。

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类,如类黄酮。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. Comm.* 297:412-418 (2002); Zhou, S.等, *Drug Metabol. Rev.* 36:57-104 (2004), 其通过引用全文并入本申请中。本发明中使用的其它合适的调节剂,如 P-gP 调节剂,包括黄酮醇,其包括,但不限于茨非醇、槲皮黄素和高良姜精。

在其它的实施方式中, P-gP 转运体调节剂可以包括小分子,包括 2-对-甲苯-5,6,7,8-四氢苯并[d]咪唑[2,1-b]噻唑、1-吡唑-9-基-3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-丙-2-醇、2-(4-氯-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-苯基)-乙酰基]-N'-(4,7-二甲基-喹唑啉-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-对-甲苯氧基乙酰胺、8-烯丙基-2-苯基-⁸H-1,3a,8-三氮杂环戊二烯并[a]茛、3-(4-氯-苄基)-5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑、2-苄乙基硫基-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-苯酚和 2-(2-氯-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), 其通过引用全文并入本申请中。

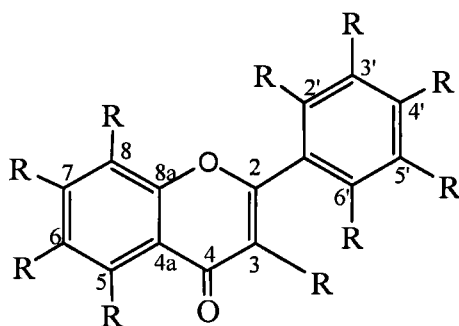
在一个实施方式中, P-gP 底物用于抑制跨血脑屏障和/或胎盘的转运。多药耐药性蛋白由通过 MDR(多药耐药性)基因编码的一族质膜蛋白质组成。

在一些实施方式中,本发明利用 BTB 转运蛋白的调节剂。在一

些实施方式中，本发明利用作为 ABC 转运蛋白的 BTB 转运蛋白的调节剂。在一些实施方式中，本发明利用 BTB 转运蛋白激活剂。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是 P-gP 调节剂，如 P-gP 的激活剂。

可用于本发明的组合物和方法的一类化合物是多酚类化合物。许多多酚化合物是 BTB 转运蛋白的调节剂，但是导致钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种中枢作用降低(不论其机理是什么)的任何合适的多酚可以用于本发明的组合物和方法中。

特别有用的一类多酚是类黄酮。类黄酮—饮食中最丰富的多酚类—可以基于其化学结构的不同而划分为亚类。基本的类黄酮结构显示如下(式 I):

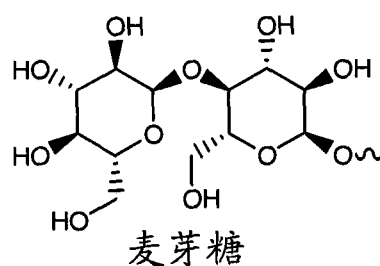
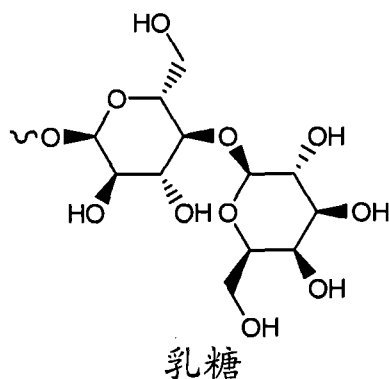
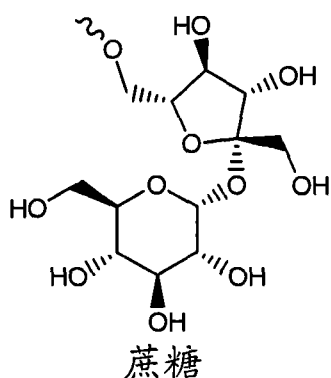
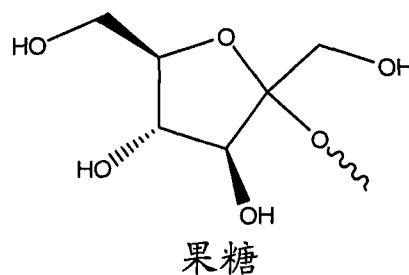
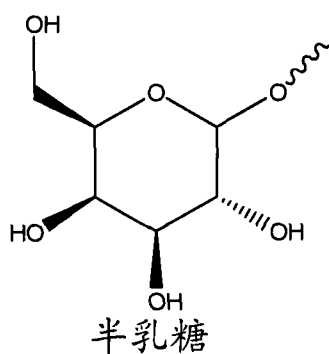


I

其中 2,3 键可以是饱和的或不饱和的，且其中各 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、取代或未取代的巯基、取代或未取代的 C_1 - C_{10} 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_{10} 炔基、取代或未取代的 C_1 - C_{10} 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 C_5 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的 C_5 - C_{10} 杂环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_{10} 脂族酰基、取代或未取代的 C_1 - C_{10} 芳香酰基、三烷基甲硅烷基、取代或未取代的醚、糖和取代的糖；及其药学上可接受的盐、酯、前药、类似物、异构体、立体异构体或互变异构体。

这里使用的“糖”包括，但不限于单糖、二糖、寡糖或多糖。例如，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。例如，二糖包括，但不限

于葡糖鼠李糖(glucorhamnose)、海藻糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖、半乳糖(galactosucrose)、*N*-乙酰乳糖胺、纤维二糖、龙胆二糖、异麦芽糖、蜜二糖、樱草糖、hesperodinose 和芸香糖。例如，寡糖包括，但不限于棉子糖、蔗果四糖(nystose)、潘糖(panose)、纤维三糖、麦芽三糖、麦芽四糖、木二糖(xylobiose)、半乳四糖(galactotetraose)、异潘糖(isopanose)、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。例如，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(pustulan)、结冷胶(gellan)、半乳甘露聚糖、黄原胶和透明质酸钠(hyaluronan)。一些实例包括，但不限于淀粉、糖原、纤维素、菊粉、甲壳质、直链淀粉和支链淀粉。



在一些实施方式中，本发明利用分子为平面型的类黄酮。在一些实施方式中，本发明利用 2-3 键不饱和的类黄酮。在一些实施方式中，本发明利用利用 3-位羟基化的类黄酮。在一些实施方式中，本发明利用 2-3 键不饱和且 3-位羟基化的类黄酮(例如，黄酮醇类)。

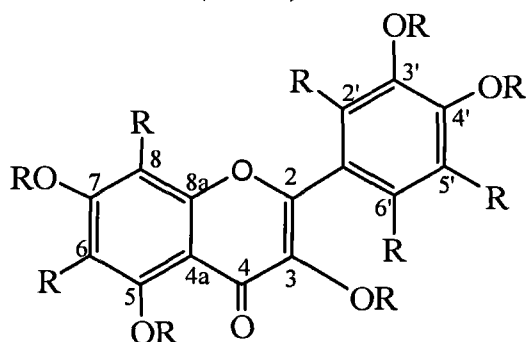
在一些实施方式中，本发明利用一种或多种选自槲皮黄素、异

槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素的类黄酮。在一些实施方式中，本发明利用一种或多种选自槲皮黄素、异槲皮黄素、芹菜苷原、野漆树苷、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、柚皮苷原、橙皮素、根皮素和染料木黄酮的类黄酮。这些化合物的结构是本领域公知的。参见，例如 Critchfield 等, (1994) *Biochem. Pharmacol* 7:1437-1445。

在一些实施方式中，本发明利用黄酮醇。在一些实施方式中，黄酮醇选自槲皮黄素、非瑟酮、桑色素、芸香苷、杨梅黄酮、高良姜精和茨非醇，及其组合。在一些实施方式中，黄酮醇选自槲皮黄素、高良姜精和茨非醇，及其组合。在一些实施方式中，黄酮醇是槲皮黄素或其取代的类似物。在一些实施方式中，黄酮醇是高良姜精。在一些实施方式中，黄酮醇是茨非醇。

特别有用的黄酮醇是槲皮黄素。槲皮黄素可以用于举例说明可在本发明中使用的配方和方法，但是应当理解，关于槲皮黄素的讨论同样适用于其它可用于本发明中的类黄酮、黄酮醇和多酚类，如茨非醇和高良姜精。

槲皮黄素的结构如下所示(式 II)：



II

其中各 OR 为 OH (即, 3-OH、5-OH、7-OH、3'-OH 和 4'-OH) 且各 R 为 H。碳原子的编号与式 1 中相同。槲皮黄素的这一形式用于本发明的一些实施方式中。如本文中所用的，术语“槲皮黄素”也包括

槲皮黄素的衍生物，其中各 R 可以独立地选自氢、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 脂族酰基、取代或未取代的 C₁-C₁₀ 芳香酰基、三烷基甲硅烷基、取代或未取代的醚、糖和取代的糖；及其药学上可接受的盐、酯、前药、类似物、异构体、立体异构体或互变异构体。另外，本文中使用的术语“槲皮黄素”包含槲皮黄素的代谢物，如槲皮黄素 3-O-葡萄糖苷酸。

在一些实施方式中，槲皮黄素为糖衍生的形式，如槲皮黄素-O-糖。可用于本发明中的槲皮黄素-O-糖包括，但不限于槲皮黄素 3-O-糖苷、槲皮黄素 3-O-葡萄糖鼠李糖苷、槲皮黄素 3-O-半乳糖苷、槲皮黄素 3-O-木糖苷和槲皮黄素 3-O-鼠李糖苷。在一些实施方式中，本发明利用槲皮黄素 7-O-糖。

在一些实施方式中，本发明利用槲皮黄素苷元(queracetin aglycone)。在一些实施方式中，使用苷元和糖衍生槲皮黄素的组合。可以理解，槲皮黄素的各种形式可能具有可用于本发明的组合物和方法中的不同性质，且施用途径可能确定用于组合物或方法的形式选择或形式的组合。单一形式或形式的组合的选择可通过常规试验进行。

因此，在一些实施方式中，本发明的特征是利用槲皮黄素减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司或他克莫司类似物)的一种或多种副作用或胎儿效应的组合物或方法。

在一些实施方式中，槲皮黄素以口服施用的形式提供。槲皮黄素 O-糖的口服生物利用度一般优于槲皮黄素苷元的口服生物利用度。各种不同成分的生物利用度取决于 i)糖结构或多个糖结构的位置和 ii)侧糖单元。另外，据认为特定的载体，以及特定的肠 β -葡萄糖苷酶，负责各种不同槲皮黄素糖苷的吸收。在分布于体内后，发现了主要的代谢物—槲皮黄素葡萄糖苷酸(如槲皮黄素 3-O-葡萄糖苷酸)。口服生物利用度对于食物因素的存在是敏感的。

在槲皮黄素的口服递送的组合物中，一些实施方式使用糖衍生的形式(这里也称作“槲皮黄素糖类”)。在一些实施方式中，槲皮黄

素-3-O-糖苷用于槲皮黄素的口服制剂中；在一些实施方式中，药学上可接受的赋形剂包括在该组合物中。在一些实施方式中，槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷用于槲皮黄素的口服制剂中；在一些实施方式中，药学上可接受的赋形剂包括在该组合物中。在一些实施方式中，槲皮黄素-3-O-糖苷和槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合用于槲皮黄素的口服制剂中；在一些实施方式中，药学上可接受的赋形剂包括在该组合物中。也可以基于口服生物利用度、代谢、胃肠或其它副作用的发生率及本领域中已知的其它因素采用槲皮黄素的其它糖衍生的形式或作为如上所述的衍生物的其它槲皮黄素形式。衍生物形式(包括苷元和糖苷)的槲皮黄素的生物利用度可通过常规试验确定。参见，例如 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, 其全部通过引用全文并入本申请中。

在一些实施方式中，本发明提供用于向动物施用槲皮黄素(例如口服递送槲皮黄素)以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物，其包含至少大约 1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9 或 99.99% 的槲皮黄素-O-糖。在一些实施方式中，本发明提供用于口服递送槲皮黄素的包含不超过大约 2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9、99.99 或 100% 的槲皮黄素-O-糖的组合物。在一些实施方式中，本发明提供包含大约 1-100% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 10-100% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 20-100% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 50-100% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 80-100% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 90-100% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 95-100% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 99-100% 的槲皮黄素-O-糖的组合物。在一些实施方式中，本发明提供包含大约 1-90% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 10-90% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 20-90% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 50-90% 的槲皮黄素-O-糖，或大约 80-90% 的

槲皮黄素-O-糖的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-75%的槲皮黄素-O-糖,或大约10-75%的槲皮黄素-O-糖,或大约20-75%的槲皮黄素-O-糖,或大约50-75%的槲皮黄素-O-糖的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-50%的槲皮黄素-O-糖,或大约10-50%的槲皮黄素-O-糖,或大约20-50%的槲皮黄素-O-糖,或大约30-50%的槲皮黄素-O-糖,或大约40-50%的槲皮黄素-O-糖的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-40%的槲皮黄素-O-糖,或大约10-40%的槲皮黄素-O-糖,或大约20-40%的槲皮黄素-O-糖,或大约30-40%的槲皮黄素-O-糖的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-30%的槲皮黄素-O-糖,或大约10-30%的槲皮黄素-O-糖,或大约20-30%的槲皮黄素-O-糖的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-20%的槲皮黄素-O-糖,或大约10-20%的槲皮黄素-O-糖的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-10%的槲皮黄素-O-糖的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98或99%的槲皮黄素-O-糖的组合物。

在一些实施方式中,本发明提供用于向动物施用槲皮黄素(例如口服递送槲皮黄素)以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物,其包含至少大约1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9或99.99%的槲皮黄素-3-O-糖苷。在一些实施方式中,本发明提供用于口服递送槲皮黄素的包含不超过大约2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9、99.99或100%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-100%的槲皮黄素-3-O-糖苷,或大约10-100%的槲皮黄素-3-O-糖苷,或大约20-100%的槲皮黄素-3-O-糖苷,或大约50-100%的槲皮黄素-3-O-糖苷,或大约80-100%的槲皮黄素-3-O-糖苷,或大约90-100%的槲皮黄素-3-O-糖苷,或大约95-100%的槲皮黄素-3-O-糖苷,或大约99-100%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-90%的槲皮黄素-3-O-糖苷,

或大约 10-90%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 20-90%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 50-90%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 80-90%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。在一些实施方式中, 本发明提供包含大约 1-75%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 10-75%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 20-75%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 50-75%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。在一些实施方式中, 本发明提供包含大约 1-50%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 10-50%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 20-50%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 30-50%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 40-50%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。在一些实施方式中, 本发明提供包含大约 1-40%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 10-40%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 20-40%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 30-40%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。在一些实施方式中, 本发明提供包含大约 1-30%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 10-30%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 20-30%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。在一些实施方式中, 本发明提供包含大约 1-20%的槲皮黄素-3-O-糖苷, 或大约 10-20%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。在一些实施方式中, 本发明提供包含大约 1-10%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。在一些实施方式中, 本发明提供包含大约 1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98 或 99%的槲皮黄素-3-O-糖苷的组合物。

在一些实施方式中, 本发明提供用于向动物施用槲皮黄素(例如口服递送槲皮黄素)以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物, 其包含至少大约 1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9 或 99.99%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷。在一些实施方式中, 本发明提供用于口服递送槲皮黄素的包含不超过大约 2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9、99.99 或 100%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。在一些实施方式中, 本发明提供包含大约 1-100%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷, 或大约 10-100%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷, 或大约

20-100%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 50-100%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 80-100%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 90-100%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 95-100%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 99-100%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约 1-90%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 10-90%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 20-90%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 50-90%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 80-90%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约 1-75%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 10-75%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 20-75%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 50-75%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约 1-50%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 10-50%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 20-50%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 30-50%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 40-50%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约 1-40%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 10-40%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 20-40%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 30-40%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约 1-30%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 10-30%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 20-30%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约 1-20%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷,或大约 10-20%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约 1-10%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约 1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98 或 99%的槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合物。

在一些实施方式中,本发明提供用于向动物施用槲皮黄素(例如

口服递送槲皮黄素)以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物,其包含至少大约1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9或99.99%的槲皮黄素苷元。在一些实施方式中,本发明提供用于口服递送槲皮黄素的包含不超过大约2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99、99.5、99.9、99.99或100%的槲皮黄素苷元的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-100%的槲皮黄素苷元,或大约10-100%的槲皮黄素苷元,或大约20-100%的槲皮黄素苷元,或大约50-100%的槲皮黄素苷元,或大约80-100%的槲皮黄素苷元,或大约90-100%的槲皮黄素苷元,或大约95-100%的槲皮黄素苷元,或大约99-100%的槲皮黄素苷元的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-90%的槲皮黄素苷元,或大约10-90%的槲皮黄素苷元,或大约20-90%的槲皮黄素苷元,或大约50-90%的槲皮黄素苷元,或大约80-90%的槲皮黄素苷元的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-75%的槲皮黄素苷元,或大约10-75%的槲皮黄素苷元,或大约20-75%的槲皮黄素苷元,或大约50-75%的槲皮黄素苷元的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-50%的槲皮黄素苷元,或大约10-50%的槲皮黄素苷元,或大约20-50%的槲皮黄素苷元,或大约30-50%的槲皮黄素苷元,或大约40-50%的槲皮黄素苷元的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-40%的槲皮黄素苷元,或大约10-40%的槲皮黄素苷元,或大约20-40%的槲皮黄素苷元,或大约30-40%的槲皮黄素苷元的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-30%的槲皮黄素苷元,或大约10-30%的槲皮黄素苷元,或大约20-30%的槲皮黄素苷元的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-20%的槲皮黄素苷元,或大约10-20%的槲皮黄素苷元的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1-10%的槲皮黄素苷元的组合物。在一些实施方式中,本发明提供包含大约1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、96、97、98或99%的槲皮黄素苷元的组合物。

在一些实施方式中，本发明提供用于向动物施用槲皮黄素(例如口服递送槲皮黄素)以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物，其包含槲皮黄素-O-糖的组合。在一些实施方式中，本发明提供用于向动物施用槲皮黄素以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物，例如口服递送槲皮黄素，该组合物包含槲皮黄素-3-O-糖苷和槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷的组合。在这些组合物中，槲皮黄素-O-糖(如槲皮黄素-3-O-糖苷和槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷)的范围或量可以是上述范围或量的任何适当的组合。

在一些实施方式中，本发明提供用于向动物施用槲皮黄素(例如口服递送槲皮黄素)以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物，其包含一种或多种槲皮黄素-O-糖和槲皮黄素苷元的组合。在一些实施方式中，本发明提供用于向动物施用槲皮黄素以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物，例如口服递送槲皮黄素，该组合物包含槲皮黄素-3-O-糖苷和槲皮黄素苷元的组合。在这些组合物中，槲皮黄素-3-O-糖苷和槲皮黄素苷元的范围或量可以是上述范围或量的任何适当的组合。在一些实施方式中，本发明提供用于向动物施用槲皮黄素以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物，例如口服递送槲皮黄素，该组合物包含槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷和槲皮黄素苷元的组合。在这些组合物中，槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷和槲皮黄素苷元的范围或量可以是上述范围或量的任何适当的组合。在一些实施方式中，本发明提供用于向动物施用槲皮黄素以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物，例如口服递送槲皮黄素，该组合物包含槲皮黄素-3-O-糖苷、槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷和槲皮黄素苷元的组合。在这些组合物中，槲皮黄素-3-O-糖苷、槲皮黄素-3-O-葡萄糖鼠李糖苷和槲皮黄素苷元的范围或量可以是上述范围或量的任何适当的组合。其它槲皮黄素糖类(如本文中描述的及现有技术中已知的或开发出来的)也可以使用。

在一些实施方式中，槲皮黄素可以通过用至少一个磷酸基团衍生化进行修饰以提高其溶解性。磷酸基团可以连接到槲皮黄素分子

的任何合适的部分。在一些实施方式中，槲皮黄素可以通过连接氨基酸(如甘氨酸、丙氨酸、二甲基甘氨酸、肌氨酸、天冬氨酸或精氨酸)进行修饰以提高其溶解性。氨基酸可以连接到槲皮黄素分子的任何合适的部分。

在这些实施方式中的某一些中，还包括药学上可接受的赋形剂。

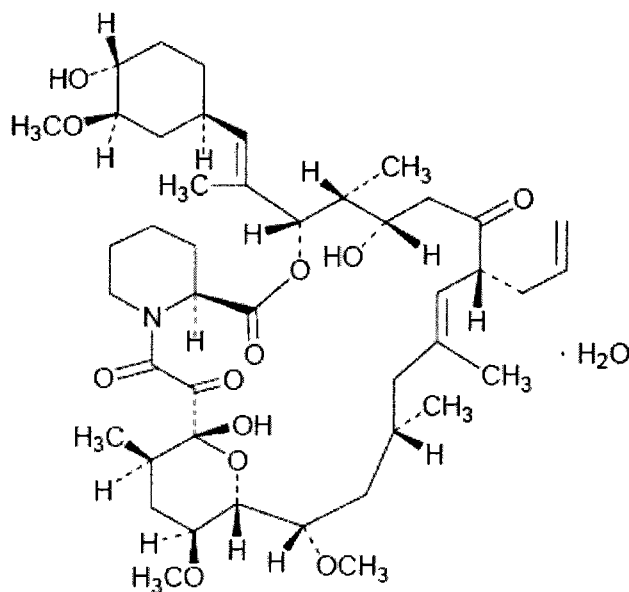
钙调神经磷酸酶抑制剂

本发明提供例如减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的组合物和方法。在一些实施方式中，本发明提供减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂在 CNS 和/或胎儿中的副作用的组合物和方法。在一些实施方式中，所述组合物和方法保持或增强希望的钙调神经磷酸酶抑制剂的效应，例如外周效应。在一些实施方式中，所述组合物和方法改变生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度。本发明的方法和组合物适用于希望减轻其一种或多种副作用(例如 CNS 副作用)和/或胎儿效应的任何钙调神经磷酸酶抑制剂。在一些实施方式中，本发明的组合物和方法利用 CsA。在一些实施方式中，本发明的组合物和方法利用他克莫司。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司类似物。在一些实施方式中，他克莫司类似物选自美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

他克莫司

他克莫司，也称作 K506，是普乐可复(Prograf)(其为市场上一种主要的用于防止移植排斥的免疫抑制剂)中的活性成分。他克莫司是可以通过筑波链霉菌(*Streptomyces tsukubaensis*)生产的大环内酯免疫抑制剂。其化学名称为 [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,

16R*,18S*,19S*,26aR*]]-,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-十六氢-5,19-二羟基-3-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基亚乙基]-14,16-二甲氧基-4,10,12,18-四甲基-8-(2-丙烯基)-15,19-环氧-3H-吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂环三炔-1,7,20,21(4H,23H)-四酮, 一水合物。他克莫司的化学结构为:



其经验式是 $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ (式量 822.03)。早期研究证明了他克莫司的体外免疫抑制性质。在亚纳摩尔浓度下, 他克莫司显示为抑制由特定抗原、对 T 细胞受体(TCR)/CD3 复合体的抗体或促有丝分裂外源凝集素刺激的鼠或人 T 细胞的增殖以及抑制在混合淋巴细胞反应中溶细胞性 T 细胞的产生。在这些最初的试验中, 弄清楚了他克莫司通过扰乱导致淋巴因子产生的钙信号传导事件而发挥其活性, 类似于环孢菌素 A (CsA), 但具有高 50-100 倍的效力。移植的动物模型确认了他克莫司的免疫抑制性质和它的比 CsA 更高的效力。但是, 这些动物研究也揭示出他克莫司具有严重的副作用, 包括神经毒性和肾毒性, 很象 CsA。尽管存在这些毒性结果, 使用他克莫司的临床试验开始在 CsA 治疗效果不好的人肝脏移植病人中作为补救治疗(rescue therapy)。在这些病人中的许多人中, 他克莫司证明是相当有益的并具有挽救生命(lifesaving)的效果。这些发现进一步支持该药物在更大群体的病人中的扩展应用, 推动了他克莫司在肝

和肾移植中作为首要疗法的对照多中心临床试验。已证明，基于他克莫司的疗法提供了多种优于传统的基于 CsA 的疗法的潜在优势，如节约皮质类固醇的作用及急性的和皮质类固醇耐性排斥事件的发生率的显著降低。他克莫司在 1994 年被 FDA 批准用于肝移植排斥的预防和在 1997 年批准用于肾移植排斥的预防。

他克莫司在肝、肾、心脏、骨髓、小肠和胰、肺和气管、皮肤、角膜和肢体的动物移植模型中延长了受体和移植的移植物的存活。在动物中，他克莫司已证明抑制一些体液免疫和在更大的程度上抑制细胞介导的反应，如同种异体移植排斥、迟发型超敏反应、胶原诱导的关节炎、实验性变态反应性脑脊髓炎和移植物抗宿主疾病。

非限制于任何理论，他克莫司抑制 T 淋巴细胞激活，虽然其确切机制还不知道，但实验数据表明在与细胞内蛋白(FK 506 结合蛋白 12 (FKBP12))形成复合体时，药物选择性地抑制钙/钙调蛋白依赖性蛋白磷酸酶(钙调神经磷酸酶)的酶活性。T 细胞受体(TCR)的结合启动了至少两个独立的由 Ras/PKC 和细胞内 Ca^{2+} 的升高驱动的信号传导途径。后者激活钙调神经磷酸酶(由催化亚基、调节亚基和由钙调蛋白组成)。具有酶活性的钙调神经磷酸酶可以使胞质 NFAT 家族成员脱磷酸并引起抑制剂 I κ B 与 NF κ B 解离。NFAT 和 NF κ B 然后转位(translocate)到它们可以与其 IL-2 启动子上的 DNA 结合序列发生相互作用的核中。为使转录激活，NFAT 需要与辅助因子，如 Ras/PKC 途径起作用的 AP-1 (fos/jun)，形成复合体。钙调神经磷酸酶也被认为通过诱导其共活化因子 OAP 和 BOB-1 调节 Oct-1 的活性。在 FKBP12 和他克莫司之间形成的复合体阻碍钙调神经磷酸酶与其底物的接触并因此防止这些因子的核转位或激活。这些因子被认为启动用于形成淋巴因子(如白介素-2、 γ -干扰素)的基因转录。钙调神经磷酸酶也可以影响 c-jun N-末端激酶(JNK)和 Elk-1 的功能，JNK 和 Elk-1 为 Ras/PKC 驱动的信号传导机制的成分。净结果是 T 淋巴细胞的激活被抑制，导致免疫抑制。

对他克莫司的治疗效能的最大限制来自于其毒性副作用，包括

神经毒性、中毒性肾损害、致糖尿病性(diabetogenicity)和胃肠紊乱。他克莫司毒性的准确病理生理机制还是难以理解的,部分地因为确实牵涉到这一毒性的目标组织内的细胞还没有清楚地识别出来。但是,积累的证据表明他克莫司的副作用产生于引起其免疫抑制效应的相同的生物化学机制,即在各种组织中钙调神经磷酸酶活性的抑制。他克莫司的毒性分布与 CsA 的毒性分布重叠且与雷帕霉素(也结合 FKBP12 的免疫抑制剂,但与他克莫司不同,他不抑制钙调神经磷酸酶)的毒性分布完全不同的事实表明了这一点。另外,不抑制钙调神经磷酸酶功能的 FKBP12-结合的他克莫司类似物没有毒性且 FK506 诱导的免疫抑制的拮抗剂(L-685,818)可以在动物模型中阻断 FK-506 诱导的毒性。

在两项随机研究中,大约 55%的肝移植受体报告有神经毒性,包括震颤、头痛及其它运动机能、精神状态和感觉功能的改变。与环孢菌素治疗的病人相比,震颤更常在普乐可复治疗的肾移植病人(54%)和心脏移植病人(15%)中发生。在肾移植和心脏移植病人中其它神经学事件的发生率在这两个治疗组中是相似的。震颤和头痛与他克莫司的高全血浓度相关且可以对剂量调整作出响应。癫痫在接受普乐可复的成人和儿科病人中发生。昏迷和谵妄也与他克莫司的高血浆浓度有关。

副作用

肝移植

普乐可复的主要不良反应是震颤、头痛、腹泻、高血压、恶心和肾功能异常。这些在口服和静脉注射施用普乐可复时发生且可能对剂量降低作出反应。腹泻有时与其它胃肠症状(如恶心和呕吐)相关。高钾血症和低镁血症已在接受普乐可复治疗的病人中发生。在许多病人中注意到高血糖症,一些可能需要胰岛素治疗。

在 514 名接受他克莫司和甾类的病人和 515 名接受基于环孢菌素的方案(CBIR)的病人中进行的两项随机对照肝移植试验中确定了

不良事件的发生率。在他克莫司组中报告多于一项不良事件的病人的比例为 99.8%，而在 CBIR 组中为 99.6%。当将美国研究中不良事件的发生率与欧洲研究中的不良事件发生率相比时必须采取预防措施(precaution)。来自美国研究和欧洲研究的移植后 12 个月的信息在下面给出。这两项研究还包括不同的病人群体且病人以不同强度的免疫抑制方案进行治疗。对于两项肝移植对照试验，在 $\geq 15\%$ 的他克莫司病人中报告的不良事件(综合研究结果)在下面给出：

肝移植：在 $\geq 15\%$ 的普乐可复治疗的病人中发生的不良事件				
	美国研究		欧洲研究	
	普乐可复 (N=250)	CBIR (N=250)	普乐可复 (N=264)	CBIR (N=265)
<u>神经系统</u>				
头痛 (参见 WARNINGS)	64%	60%	37%	26%
震颤 (参见 WARNINGS)	56%	46%	48%	32%
失眠	64%	68%	32%	23%
感觉异常	40%	30%	17%	17%
<u>胃肠</u>				
腹泻	72%	47%	37%	27%
恶心	46%	37%	32%	27%
便秘	24%	27%	23%	21%
LFT 异常	36%	30%	6%	5%
厌食	34%	24%	7%	5%
呕吐	27%	15%	14%	11%
<u>心血管</u>				
高血压 (参见	47%	56%	38%	43%

PRECAUTIONS)				
<u>泌尿生殖系统</u>				
肾功能异常(参见 WARNINGS)	40%	27%	36%	23%
肌酐增加(参见 WARNINGS)	39%	25%	24%	19%
BUN 增加(参见 WARNINGS)	30%	22%	12%	9%
尿路感染	16%	18%	21%	19%
少尿	18%	15%	19%	12%
<u>代谢和营养</u>				
高钾血症(参见 WARNINGS)	45%	26%	13%	9%
低钾血症	29%	34%	13%	16%
高血糖症(参见 WARNINGS)	47%	38%	33%	22%
低镁血症	48%	45%	16%	9%
<u>血液和淋巴</u>				
贫血	47%	38%	5%	1%
白细胞增多	32%	26%	8%	8%
血小板减少	24%	20%	14%	19%
<u>杂项</u>				
腹痛	59%	54%	29%	22%
疼痛	63%	57%	24%	22%
发烧	48%	56%	19%	22%

无力	52%	48%	11%	7%
背痛	30%	29%	17%	17%
腹水	27%	22%	7%	8%
外周水肿	26%	26%	12%	14%
<u>呼吸系统</u>				
胸腔积液	30%	32%	36%	35%
肺不张	28%	30%	5%	4%
呼吸困难	29%	23%	5%	4%
<u>皮肤和附件</u>				
瘙痒	36%	20%	15%	7%
疹	24%	19%	10%	4%

肾移植

报告的最常见的不良反应是感染、震颤、高血压、肾功能异常、便秘、腹泻、头痛、腹痛和失眠。在 $\geq 15\%$ 的普乐可复治疗的肾移植病人中发生的不良事件在下面给出。

肾移植：在 $\geq 15\%$ 的普乐可复治疗的病人中发生的不良事件		
	普乐可复(N=205)	CBIR (N=207)
<u>神经系统</u>		
震颤 (参见 WARNINGS)	54%	34%
头痛 (参见 WARNINGS)	44%	38%
失眠	32%	30%
感觉异常	23%	16%
头晕	19%	16%
<u>胃肠</u>		

腹泻	44%	41%
恶心	38%	36%
便秘	35%	43%
呕吐	29%	23%
消化不良	28%	20%
<u>心血管</u>		
高血压 (参见 PRECAUTIONS)	50%	52%
胸痛	19%	13%
<u>泌尿生殖系统</u>		
肌酐增加 (参见 WARNINGS)	45%	42%
尿路感染	34%	35%
<u>代谢和营养</u>		
低磷血症	49%	53%
低镁血症	34%	17%
高脂血症	31%	38%
高钾血症 (参见 WARNINGS)	31%	32%
糖尿病 (参见 WARNINGS)	24%	9%
低钾血症	22%	25%
高血糖症 (参见 WARNINGS)	22%	16%
水肿	18%	19%

<u>血液和淋巴</u>		
贫血	30%	24%
白细胞减少	15%	17%
<u>杂项</u>		
感染	45%	49%
外周水肿	36%	48%
无力	34%	30%
腹痛	33%	31%
疼痛	32%	30%
发烧	29%	29%
背痛	24%	20%
<u>呼吸系统</u>		
呼吸困难	22%	18%
咳嗽增加	18%	15%
<u>肌骨骼</u>		
关节痛	25%	24%
<u>皮肤</u>		
疹	17%	12%
瘙痒	15%	7%

心脏移植

在普乐可复治疗的心脏移植受体中更常见的不良反应是肾功能异常、高血压、糖尿病、CMV感染、震颤、高血糖、白细胞减少、感染和高脂血症。在欧洲试验中心脏移植病人中的不良事件在下面给出：

心脏移植：在 $\geq 15\%$ 的普乐可复治疗的病人中发生的不良事件

COSTART 身体系统 COSTART 术语	普乐可复+硫唑嘌呤 (N=157)	CsA + 硫唑嘌呤 (N=157)
心血管系统		
高血压 (参见 PRECAUTIONS)	62%	69%
心包积液	15%	14%
整体的身体		
CMV 感染	32%	30%
感染	24%	21%
代谢和营养障碍		
高脂血症	18%	27%
糖尿病 (参见 WARNINGS)	26%	16%
高血糖症 (参见 WARNINGS)	23%	17%
血液和淋巴系统		
白细胞减少	48%	39%
贫血	50%	36%
泌尿生殖系统		
肾功能异常 (参见 WARNINGS)	56%	57%
尿路感染	16%	12%
呼吸系统		
支气管炎	17%	18%
神经系统		
震颤 (参见 WARNINGS)	15%	6%

在欧洲研究中，环孢菌素谷浓度在第 122 天在预定的目标范围

(即, 100-200 ng/mL)之上且在环孢菌素治疗部分(arm)的病人中 32-68%超出, 而他克莫司谷浓度在他克莫司治疗部分的病人中 74-86%在预定的目标范围(即, 5-15 ng/mL)内。在美国心脏移植研究中仅收集所选择的目标治疗产生的不良事件。在用普乐可复和霉芬酸酯(mycophenolate mofetil)治疗的病人中以 15%或更高的比率报告的那些事件包括以下事件: 任何目标不良事件(99.1%)、高血压(88.8%)、需要抗高血糖治疗的高血糖症(70.1%)、高甘油三酯血症(65.4%)、贫血(血红蛋白<10.0 g/dL) (65.4%)、空腹血糖>140 mg/dL(在两个独立的场合) (60.7%)、高胆固醇血症(57.0%)、高脂血症(33.6%)、WBCs<3000 细胞/mcL (33.6%)、严重细菌感染(29.9%)、镁<1.2mEq/L (24.3%)、血小板计数<75000 细胞/mcL (18.7%)和其它机会性感染(15.0%)。普乐可复治疗的病人中以低于 15%的比率发生的其它目标治疗产生的不良事件包括以下事件: 类库欣氏症表征(Cushingoid feature)、伤口愈合受损、高钾血症、念珠菌感染(Candida infection)和 CMV 感染/综合征。

在临床试验中, 下面的不良事件也在用他克莫司治疗的肝、肾和/或心脏移植受体中报告(Astellas package insert, April 2006):

神经系统

梦异常、激越、遗忘症、焦虑、意识错乱、惊厥、嚎哭、抑郁、头晕、兴奋情绪、情绪不稳、脑病、出血性中风、幻觉、头痛、张力过高、动作失调、失眠、单肢轻瘫、肌阵挛、神经压迫(nerve compression)、神经质、神经痛、神经病、感觉异常、松弛性瘫痪(paralysis flaccid)、心理活动技能受损、精神病、四肢轻瘫(quadriparesis)、嗜睡、思维异常、眩晕、书写受损、视觉异常、弱视、耳痛、中耳炎和耳鸣。

特殊感觉

视觉异常、弱视、耳痛、中耳炎、耳鸣。

胃肠

厌食、胆管炎、阻塞性黄疸、腹泻、十二指肠炎、消化不良、

吞咽困难、食管炎、气胀、胃炎、胃食管炎、胃肠出血、GGT 增加、GI 失调、GI 穿孔、肝炎、肉芽肿性肝炎(hepatitis granulomatous)、肠梗阻、食欲增加、黄疸、肝损害、肝功能测试异常、恶心、恶心和呕吐、溃疡性食管炎、口腔念珠菌病、胰腺假囊肿、直肠失调、口腔炎、呕吐。

心血管

ECG 异常、心绞痛、心律失常、心房颤动、心房扑动、心动过缓、心脏颤动(cardiac fibrillation)、心肺衰竭(cardiopulmonary failure)、心血管异常、胸痛、充血性心力衰竭、深血栓性静脉炎、超声心动图失常、心电图 QRS 波群异常、心电图 ST 段异常、心力衰竭、心率下降、出血、低血压、外周血管异常、静脉炎、体位性低血压、昏厥、心动过速、血栓形成、血管舒张。

泌尿生殖系统

急性肾衰竭、蛋白尿、膀胱痉挛、膀胱炎、排尿困难、血尿、肾盂积水、肾衰竭、肾小管坏死、夜尿症、少尿、脓尿、中毒性肾病、急迫性尿失禁、尿频、尿失禁、尿潴留、阴道炎。

代谢/营养

酸中毒、碱性磷酸酶增多、碱中毒、ALT (SGPT)增加、AST (SGOT)增加、重碳酸盐增加、胆红素血、BUN 增加、脱水、水肿、GGT 增加、痛风、愈合异常、高钙血症、高胆固醇血症、高钾血症、高脂血症、高磷血症、高尿酸血症、血容量过多、低钙血症、低血糖、低钾血症、低镁血症、低钠血症、低磷血症、低蛋白血症、乳酸脱氢酶增加、外周水肿、体重增加。

内分泌

库欣氏综合征(Cushing's syndrome)、糖尿病。

血液/淋巴

凝固障碍、瘀斑、血细胞比容增加、血红蛋白异常、低色指数性贫血、白细胞增加、白细胞减少、红细胞增多、凝血酶原减少、血清铁减少、血小板减少。

杂项

腹部增大、腹痛、脓肿、意外损伤、变态反应、无力、背痛、蜂窝织炎、寒颤、跌倒、感觉异常、发烧、流感综合征、全身性水肿、疝、移动性降低、疼痛、腹膜炎、光敏反应、脓毒症、温度不耐症、溃疡。

肌肉骨骼

关节痛、痛性痉挛、全身性痉挛、关节障碍、腿抽筋、肌痛、肌无力、骨质疏松症。

呼吸

哮喘、支气管炎、咳嗽增加、呼吸困难、肺气肿、呃逆、肺失调、肺功能降低、咽炎、胸腔积液、肺炎、气胸、肺水肿、呼吸异常、鼻炎、鼻窦炎、语音改变。

皮肤

痤疮、脱发、剥脱性皮炎、真菌性皮炎、单纯疱疹、带状疱疹、多毛症、良性皮肤肿瘤、皮肤变色、皮肤异常、皮肤溃疡、出汗。

上市后不良事件

下面的不良事件报告来自世界范围的普乐可复的市场经验。在接受普乐可复治疗的病人中有很少的与临床明显的心室功能异常关联的心肌肥大的自发报告。

其它事件包括：

心血管

心房颤动、心房扑动、心脏心律失常、心脏停搏、心电图 T 波异常、面部潮红、心肌梗死、心肌缺血、心包积液、QT 延长、尖端扭转型室性心动过速(Torsade de Pointes)、深部肢体静脉血栓形成、心室期前收缩、心室颤动。

胃肠

胆管狭窄、结肠炎、小肠结肠炎、肠胃炎、胃食管反流病、肝细胞溶解、肝坏死、肝脏毒性、胃排空受损、脂肪肝、口腔溃疡、

出血性胰腺炎(pancreatitis haemorrhagic)、坏死性胰腺炎(pancreatitis necrotizing)、胃溃疡、静脉阻塞性肝病。

血液/淋巴

弥散性血管内凝血、中性白细胞减少症、全血细胞减少症、血小板减少性紫癜、血栓形成性血小板减少性紫癜。

代谢/营养

糖尿、包括胰腺炎的淀粉酶增加、体重减轻。

杂项

热和冷感觉、跳动感觉(feeling jittery)、热潮红、多器官衰竭、原发性移植物机能异常。

神经系统

腕管综合征、脑梗死、轻偏瘫、脑白质病、精神障碍、缄默症、四肢瘫痪、语言失常、昏厥。

呼吸

急性呼吸窘迫综合征、肺浸润、呼吸窘迫、呼吸衰竭。

皮肤

史-约综合征(Stevens-Johnson syndrome)、中毒性表皮坏死松解症。

特殊感觉

失明、皮质盲、听力损失(包括耳聋)、畏光。

泌尿生殖系统

急性肾衰竭、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征、排尿障碍。

剂量过量

有限的剂量过量经验是可得的。已经报告了高达预期剂量 30 倍的急性过量。几乎所有病例都是无症状的，且所有病人恢复后无后遗症。偶而急性过量伴随与上面所列一致的副作用，除了一例观察到短暂荨麻疹和嗜睡。基于他克莫司较差的水溶性和与红细胞和血浆蛋白的广泛结合，预期他克莫司在任何显著的程度上是不可透析

的；现在没有炭血液灌流的经验。在急性过量治疗中已报道了活性炭的口服使用，但还没有充分的经验以保证推荐其使用。通常，特定综合征的总体支持性措施和治疗在所有过量病例中采用。

在急性口服和 IV 毒性研究中，在以下剂量或以下剂量之上观察到死亡：在成体大鼠中，52 倍的人推荐口服剂量；在未成熟大鼠中，16 倍的人推荐口服剂量；在成体大鼠中，16 倍的人推荐 IV 剂量(全部基于身体表面积校正)。

在用 PROTOPIC 软膏(皮肤用他克莫司)治疗的病人中报告了以下不良反应：头痛、感觉过敏、失眠、抑郁、感觉异常、视觉异常、焦虑、头晕、癫痫、昏厥、心动过速、偏头痛、光敏反应、思维异常和眩晕。

与他克莫司相关的神经毒性的精确机制还未知，虽然其可能归因于药物在脑中的高度累积。尽管他克莫司具有高亲脂性，其通过 BBB 转运进入脑受到限制，且这一现象已知因为多药耐药性 1 基因(ABCB1)编码的 P-糖蛋白(P-gP)而发生。该基因起到三磷酸腺苷依赖膜外排泵的作用以防止各种药物在脑中的累积。他克莫司是 P-gP 的底物且被从脑中泵出(Kochi 等, Eur J Pharmacol 1999, 372: 287; Yokogawa 等, Pharm Res 1999, 16: 1213)。这受到脑中他克莫司的浓度通过小鼠的 *mdr 1* 基因缺损而显著增加这一发现的支持(Yokogawa 等, Pharm Res 1999, 16: 1213)。已经表明，他克莫司诱导的神经毒性可能由于 P-gP 功能的下降而发生。这一报告是基于他克莫司的神经毒性事件和与 P-gP 的表达水平和功能相关的 ABCB1 多态性之间的相关性(Yamauchi 等, Transplantation 2002, 74 (4): 571-578)。

本发明提供利用减轻或消除与钙调神经磷酸酶抑制剂治疗相关的副作用的物质的组合物和方法。本发明还提供利用提高与钙调神经磷酸酶抑制剂治疗相关的治疗效果的事物的组合物和方法。本发明还提供改变钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的物质的组合物和方法。

在一些实施方式中，本发明提供利用钙调神经磷酸酶抑制剂和

减轻或消除与钙调神经磷酸酶抑制剂治疗相关的副作用的物质的组合的组合物和方法。通常，降低副作用的物质是血脑屏障(BBB)的调节剂。可以理解，BTB 也存在于身体中的其它细胞中，且本发明提供调节对象整个身体的 BTB 的方法和组合物。本发明还提供利用减轻或消除与钙调神经磷酸酶抑制剂治疗相关的胎儿效应的物质的组合物和方法。

术语“BTB 转运蛋白调节剂”和“BTB 蛋白转运调节剂”在本文中互换使用。该方法和组合物可用于需要治疗的动物的治疗，其中希望的是钙调神经磷酸酶抑制剂或发育的胎儿的一种或多种效应被减轻或消除。在进一步利用钙调神经磷酸酶抑制剂的实施方式中，该方法和组合物可用于需要治疗的动物的治疗，其中希望的是钙调神经磷酸酶抑制剂或发育的胎儿的一种或多种效应被减轻或消除而同时钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种治疗效果(如，外周作用)被保持或增强。在一些实施方式中，本发明的方法和组合物利用改变钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的物质。

在本发明的一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司或他克莫司类似物。他克莫司类似物的例子包括，但不限于美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

引起钙调神经磷酸酶抑制剂副作用降低和/或钙调神经磷酸酶抑制剂治疗效果提高和/或钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度发生变化的物质(如，BTB 转运蛋白调节剂)可以是该蛋白的激活剂或抑制剂。调节效应可以是剂量依赖性的，例如，某些调节剂在一个剂量范围内起到激活剂的作用而在另一个剂量范围内起到抑制剂的作用。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白的调节剂在其主要起激活剂作用的剂量下使用。

通常，BTB 或胎盘屏障转运蛋白调节剂(如，激活剂)的使用导致

钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种副作用和/或胎儿效应的降低。钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果可能降低、保持相同或提高；但是，在优选的实施方式中，如果治疗效果降低，其降低的程度也与副作用或胎儿效应降低不同。可以理解，特定的钙调神经磷酸酶抑制剂可能具有一种以上的治疗效果和/或一种或多种副作用或胎儿效应，且治疗比率(在本发明情况下，希望的效应的变化与不希望的效应的变化的比率)可以根据哪一种效应被测量而发生变化。但是，至少一种钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果下降的程度比至少一种钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用下降的程度更小。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂的使用不影响钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果。

另外，在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种治疗效果通过与 BTB 转运蛋白调节剂结合使用而增强，同时钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种副作用减轻或基本消除。例如，在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂的免疫抑制效应增强而钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种副作用减轻或基本消除。

在一些实施方式中，通过与 BTB 转运蛋白调节剂结合使用钙调神经磷酸酶抑制剂，钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度发生变化。生理区室的例子包括，但不限于血液、肝、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴集结、肠、肺、心脏、肾、胰和胆囊。

非限制于理论，且仅作为可能的机制的例子，据认为本发明的方法和组合物通过降低钙调神经磷酸酶抑制剂在产生副作用的区室(如脑)和/或胎儿区室中的浓度或消除钙调神经磷酸酶抑制剂，同时保持或者甚至提高钙调神经磷酸酶抑制剂在外周或产生希望的治疗效果的区室中的浓度而起作用。钙调神经磷酸酶抑制剂至少部分地通过外周机制(例如，抑制 T 淋巴细胞激活)起作用且可能因此保持其一些或全部活性，或者甚至显示增强的治疗活性，而同时副作用和/或胎儿效应减轻或消除。

在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂减少钙调神经磷酸酶

抑制剂从钙调神经磷酸酶抑制剂发挥治疗效果的区室中清除。非限于任何理论，且仅作为可能机制的例子，据认为本发明的方法和组合物通过降低或消除钙调神经磷酸酶抑制剂在从动物体内清除钙调神经磷酸酶抑制剂的区室(如肝)中的浓度，而因此保持或甚至提高钙调神经磷酸酶抑制剂在外周和/或产生希望的治疗效果的区室中的有效浓度而起作用。

可以理解，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果和/或副作用可以部分或全部由钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种代谢物介导，且降低或消除钙调神经磷酸酶抑制剂或其产生副作用的一种或多种活性代谢物的浓度，同时保持或提高钙调神经磷酸酶抑制剂或其产生治疗效果的一种或多种代谢物在外周和/或产生希望的治疗效果的区室中的浓度的 BTB 转运调节剂也包括在本发明的方法和组合物中。另外，BTB 转运调节剂本身可以代谢成在一种或多种 BTB 转运调节剂的调节中具有不同活性的代谢物，且这些代谢物也包括在本发明的组合物和方法中。

因此，在一些实施方式中本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运调节剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且 BTB 转运调节剂的含量使得与没有 BTB 转运调节剂时的副作用相比足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用。副作用的降低可能是可测量的。在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且 BTB 转运蛋白调节剂的含量使得与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度相比足以改变钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂提高钙调神经磷酸酶抑制剂在产生希望的治疗效果的区室(如，外周和/或 T 细胞)中的浓度。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂降低钙调神经磷酸酶抑制剂在产生副作用的区室(如，脑)

中的浓度。钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的变化可能是可测量的。BTB 转运蛋白调节剂在一些实施方式中是 BTB 激活剂。在一些实施方式中，BTB 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，BTB 转运蛋白的调节剂是 P-糖蛋白(P-gP)的调节剂。

在一些实施方式中，本发明的组合物包含一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂，具有一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂以及一种或一种以上 BTB 转运蛋白调节剂。钙调神经磷酸酶抑制剂中的一种或多种可以具有一种或多种希望降低的副作用。

可以理解，当作为 BTB 转运调节剂的靶标的 BTB 转运蛋白存在于钙调神经磷酸酶抑制剂发挥其治疗效果的细胞上时，BTB 转运调节剂的剂量可以进行调整以使得钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用降低而目标细胞中的治疗效果没有实质降低。在一些实施方式中，希望的是抑制存在于钙调神经磷酸酶抑制剂发挥其治疗效果的细胞中的 BTB 转运蛋白而同时激活在其它位置处的相同的或另外的 BTB 转运蛋白以使得钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用降低。因此，BTB 转运调节剂的剂量可以进行调整以使得作为 BTB 转运调节剂的靶标的 BTB 转运蛋白在钙调神经磷酸酶抑制剂发挥其治疗效果的细胞上受到抑制，同时相同的或另外的 BTB 转运蛋白在其它位置被激活以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用。

本发明的组合物可以制备成适于向动物施用的任何合适的形式。在一些实施方式中，本发明提供药物组合物。

在一些实施方式中，本发明提供适于口服施用的组合物。在一些实施方式中，组合物适于透皮施用。在一些实施方式中，组合物适于通过标准注射途径注射，例如静脉内注射、皮下注射、肌肉内注射或腹膜内注射。适用于其它施用途径的组合物也包括在本发明的范围内，如本文中所述。

用于本发明中的 BTB 转运蛋白调节剂包括任何合适的 BTB 转运调节剂。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是一种或多种多

酚。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是一种或多种类黄酮。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是槲皮黄素。

在一些实施方式中，本发明提供治疗的方法。在特定的实施方式中，本发明提供通过向患病的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂(如激活剂)而治疗病症的方法。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是 BTB 转运蛋白激活剂。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司或他克莫司类似物。在特定的实施方式中，本发明提供通过与钙调神经磷酸酶抑制剂结合共同施用 BTB 转运蛋白的调节剂而使用具有或不具有降低的副作用的钙调神经磷酸酶抑制剂治疗器官移植、自身免疫性疾病和炎性疾病的方法，从而减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用。在一些实施方式中，本发明提供治疗器官移植的方法。器官移植的例子包括，但不限于肾移植、胰移植、肝移植、心脏移植、肺移植、肠移植、肾移植后的胰移植和同时的胰-肾移植。在其它实施方式中，本发明提供治疗自身免疫性疾病的方法。自身免疫性疾病的例子包括，但不限于风湿性关节炎、狼疮肾炎、特应性皮炎和牛皮癣。在再另外的实施方式中，本发明提供治疗炎性疾病的方法。炎性疾病的例子包括，但不限于哮喘、外阴硬化性苔藓、慢性变应性接触性皮炎、湿疹、白癜风和溃疡性结肠炎。

在一些实施方式中，本发明提供通过向接受了足以产生副作用的量的钙调神经磷酸酶抑制剂的动物(例如，人类)施用足以减轻或消除该副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂降低钙调神经磷酸酶抑制剂在动物体(例如，人类)中的副作用的方法。

因此，在一些实施方式中，本发明的方法和组合物可用于调节多种钙调神经磷酸酶抑制剂的转运。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂的剂量按照转运蛋白调节剂的效应进行调整。例如，当与转运蛋白调节剂共同施用时，可能需要较少的钙调神经磷酸酶抑制剂以达到最佳效果。在其它实施方式中，与钙调神经磷酸酶抑

制剂共同施用转运蛋白调节剂将允许在没有药物加量(drug escalation)和/或没有药物依赖的情况下进行长期施用。在另一实施方式中,共同施用转运蛋白调节剂将允许从生理区室中消除钙调神经磷酸酶抑制剂,例如从中枢神经系统清除药物以减轻 CNS 效应。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,生理区室是肾脏系统。在一些实施方式中,生理区室是胰腺系统。在一些实施方式中,生理区室是肝系统。在一些实施方式中,生理区室是胎儿区室。

在一些实施方式中,本发明提供通过向接受了足以产生副作用的量的钙调神经磷酸酶抑制剂的动物(例如,人类)施用足以减轻或消除该副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂降低动物(例如,人类)中钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS、生殖、胃肠、胰、肾和/或肝效应的方法。如本文中所用的术语“副作用”包括物质的任何效应,例如 CNS、胰、肾和/或肝效应。所述效应可以是急性或慢性的。所述效应可以是生化的、细胞的、组织水平的、器官水平的、多器官水平的或整个生物体水平的。所述效应可以以一种或多种客观或主观的方式表现,其中任一种可以用于测量该效应。对于一些可能正常或异常地产生的物质,所述效应可能是病理效应。

在一些实施方式中,物质的 CNS 效应可能是震颤、头痛、运动机能的改变、精神状态的改变、感觉功能的改变、癫痫、失眠、感觉异常、头晕、昏迷或谵妄,以及本文中提到的其它效应,或其组合。在一些实施方式中,肾和/或泌尿生殖系统副作用选自中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍,以及本文中提到的其它效应,或其组合。在一些实施方式中,肝、胰和/或胃肠副作用选自肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常,以及本文中提到的其它效应,或其组合。

在一些实施方式中,本发明的方法和组合物降低钙调神经磷酸

酶抑制剂对于接受了足以产生组织代谢功能下降的量的钙调神经磷酸酶抑制剂的动物(如人类)的组织代谢功能的效应;钙调神经磷酸酶抑制剂的作用的降低是通过例如向动物(如人类)施用足以减轻或消除组织代谢功能的下降的量的 BTB 转运蛋白调节剂来完成。非限于理论,且仅作为可能的机制的例子,据认为本发明的方法和组合物通过降低或清除由于钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗而观察到组织代谢功能下降的组织中的钙调神经磷酸酶抑制剂浓度而起作用。本文中所用的“组织代谢功能”包括使得组织能够执行其正常功能(如合成代谢、分解代谢、运动、分子的累积等等)的生物化学反应。

在另一实施方式中,共同施用转运蛋白调节剂将允许钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度发生变化,例如钙调神经磷酸酶抑制剂在外周增加。

如果客观或主观地对效应进行测量(例如,倦睡、震颤等等),可以使用任何用于评价客观或主观效应的合适的方法。实例包括用于个体评价的视觉和数字标度。进一步的例子包括用于倦睡测量的睡眠潜伏期(sleep latency)或用于注意力、心理状态、记忆等等的测量的标准测试。通过客观观察者、个体或两者对副作用进行客观和主观评价的这些和其它方法是本领域中公知的。

如本文中所用的术语“胎儿效应”包括引入到母体系统中的物质对胎儿的任何效应。该效应可能是急性或慢性的。该效应可以是生化的、细胞的、组织水平的、器官水平的、多器官水平的或整个生物体水平的。

本文中所用的术语“治疗效果”包括治疗益处和/或预防益处。治疗益处意思是进行治疗的基础病症的根除或改善。另外,治疗益处是通过根除或改善与基础病症相关的一种或多种生理症状而获得的,从而在病人中观察到改善,尽管病人可能仍存在基础病症。对于预防益处,组合物可以施用于具有发生特定疾病的风险的病人或施用于报告该疾病的一种或多种生理症状的病人,尽管还没有完成这一疾病的诊断。预防效果包括延迟或消除疾病或状态的出现,延

迟或消除疾病或状态的症状的发作，延缓、中止或逆转疾病或状态的发展，或其任意组合。

如本文中所用的术语“生理区室”包括生理结构(如器官或器官组或胎儿区室)或者空间，其中存在将化合物或药剂从生理结构或空间的内部或外部部分排除的生理或化学屏障。这类生理区室包括中枢神经系统、血液和其它体液、胎儿区室和包含在器官内的内部结构，如卵巢和睾丸。

组合物

在一个方面中，本发明提供包含例如减轻或消除一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用和/或胎儿效应的物质的组合物。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂与减轻副作用的物质共同施用。本文中所用的“共同施用”、“组合施用”及它们的语法上等价的术语包括向动物施用两种或更多物质，从而两种物质和/或它们的代谢物同时存在于动物体内。共同施用包括以独立的组合物同时施用、以独立的组合物在不同的时间施用或者以其中两种物质都存在的组合物施用。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和例如减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用和/或胎儿效应的物质的组合的组合物。在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和改变钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的物质的组合的组合物。在一些实施方式中，本发明提供进一步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，所述药物组合物适用于口服施用。在一些实施方式中，所述药物组合物适用于透皮施用。在一些实施方式中，所述药物组合物适用于注射。施用的其它形式也与本发明的药物组合物的实施方式相容，如本文中所描述的。

在一些实施方式中，BTB 转运蛋白是 ABC 转运蛋白。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是 BTB 转运蛋白激活剂。在一些实

实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是 BTB 转运蛋白抑制剂。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是 P-gP 的调节剂。

在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂包括多酚。在其它的实施方式中，采用了通过非 BTB 转运蛋白介导的机制发挥降低钙调神经磷酸酶抑制剂副作用的作用或者通过 BTB 转运蛋白介导的机制和非 BTB 转运蛋白介导的机制发挥降低钙调神经磷酸酶抑制剂副作用的作用的多酚。在其它的实施方式中，采用了通过非 BTB 转运蛋白介导的机制发挥提高钙调神经磷酸酶抑制剂治疗效果的作用或者通过 BTB 转运蛋白介导的机制和非 BTB 转运蛋白介导的机制发挥提高钙调神经磷酸酶抑制剂治疗效果的作用的多酚。在其它的实施方式中，采用了通过非 BTB 转运蛋白介导的机制发挥提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的作用或者通过 BTB 转运蛋白介导的机制和非 BTB 转运蛋白介导的机制发挥提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的作用的多酚。在利用多酚的一些实施方式中，所述多酚是类黄酮。在利用多酚的一些实施方式中，所述多酚选自槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素和表儿茶素。在利用多酚的一些实施方式中，所述多酚是黄酮醇。在特定的实施方式中，所述黄酮醇选自槲皮黄素、高良姜精和茨非醇。在一些实施方式中，所述黄酮醇是槲皮黄素。在一些实施方式中，所述黄酮醇是高良姜精。在一些实施方式中，所述黄酮醇是茨非醇。

在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用选自 CNS 副作用、肾和/或泌尿生殖系统副作用、生殖系统副作用、胰、肝和/或胃肠副作用及它们的组合。

在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应选自头痛、震颤、失眠、感觉异常、头晕、梦异常、激越、遗忘症、焦虑、意识错乱、惊厥、嚎哭、抑郁、兴奋情绪、情绪不稳、

脑病、出血性中风、幻觉、张力过高、动作失调、单肢轻瘫、肌阵挛、神经压迫、神经质、神经痛、神经病、松弛性瘫痪、心理活动技能受损、精神病、四肢轻瘫、嗜睡、思维异常、眩晕、书写受损、视觉异常、弱视、耳痛、中耳炎、耳鸣、腕管综合征、脑梗死、轻偏瘫、脑白质病、精神障碍、缄默症、四肢瘫痪、语言失常、昏厥、倦睡、注意力受损、性功能障碍、睡眠障碍、习惯化、依赖、情绪改变、呼吸抑制、恶心、呕吐、记忆力受损、神经元功能障碍、神经元死亡、精神作用受损、耐受、成瘾、幻觉、昏睡、肌阵挛抽动(myoclonic jerking)、内分泌病及它们的组合。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应选自头痛、震颤、失眠、感觉异常、头晕。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应是震颤。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应是头痛。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应是失眠。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应是感觉异常。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应是头晕。

在一些实施方式中，肾和/或泌尿生殖系统副作用选自中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。

在一些实施方式中，肝、胰和/或胃肠副作用选自肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。

在一些实施方式中，副作用是组织代谢功能的下降。

在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是 CsA。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司类似物。在一些实施方式中，他克莫司类似物选自美立霉素、31-O-去甲-FK506、L-683,590、

L-685,818、32-O-(1-羟乙基吡啶-5-基)子囊霉素、子囊霉素、C18-OH-子囊霉素、9-去氧-31-O-去甲-FK506、L-688,617、A-119435、AP1903、雷帕霉素、地塞米松-FK506 异二聚体、13-O-去甲他克莫司和 FK506-葡聚糖偶联物。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且 BTB 转运蛋白调节剂的含量使得与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比足以以可测量的量降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用下降平均至少约 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 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用下降平均至少约 5%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用下降平均至少约 10%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用下降平均至少约 15%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用下降平均至少约 20%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用相比副作用基本消除。如本文中所用的“基本消除”包括与 BTB 转运蛋白调节剂结合施用，钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用(一种或多种副作用)不可测量或没有统计学显著性。

因此，在一些实施方式中，本发明提供包含多酚(例如，黄酮醇)和钙调神经磷酸酶抑制剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且多酚(例如，黄酮醇)的含量使得与没有多酚(例如，黄酮醇)时的副作用相比足以以可测量的量降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。

副作用可以是本文中所描述的任何副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用选自 CNS 副作用，肾和/或泌尿生殖系统副作用，生殖系统副作用，胰、肝和/或胃肠副作用及它们的组合。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用是 CNS 副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应选自头痛、震颤、失眠、感觉异常、头晕。在一些实施方式中，CNS 效应是震颤。在一些实施方式中，CNS 效应是头痛。在一些实施方式中，CNS 效应是失眠。在一些实施方式中，CNS 效应是感觉异常。在一些实施方式中，肾和/或泌尿生殖系统副作用选自中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，肝、胰和/或胃肠副作用选自肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，副作用是组织代谢功能的下降。

在一些实施方式中，本发明提供包含黄酮醇和钙调神经磷酸酶抑制剂的组合物，所述黄酮醇为槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素，或它们的组合，所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司，其中当该组合物施用于动物时，他克莫司的含量足以发挥治疗效果且黄酮醇的含量使得与没有黄酮醇时的副作用相比足以以可测量的量降低他克莫司的副作用。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或超过 20%。副作用可以是本文中所描述的任何副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用选自 CNS 副作用，肾和/或泌尿生殖系统副作用，生殖系统副作用，胰、肝和/或胃肠副作用及它

们的组合。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用是 CNS 副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应选自头痛、震颤、失眠、感觉异常、头晕。在一些实施方式中，CNS 效应是震颤。在一些实施方式中，CNS 效应是头痛。在一些实施方式中，CNS 效应是失眠。在一些实施方式中，CNS 效应是感觉异常。在一些实施方式中，肾和/或泌尿生殖系统副作用选自中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，肝、胰和/或胃肠副作用选自肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，副作用是组织代谢功能的下降。

在一些实施方式中，本发明提供包含黄酮醇(其为槲皮黄素、高良姜精或荜非醇，或它们的组合)和钙调神经磷酸酶抑制剂(其为他克莫司)的组合物，其中当该组合物施用于动物时，他克莫司的含量足以发挥治疗效果且黄酮醇的含量使得与没有黄酮醇时的副作用相比足以以可测量的量降低他克莫司的副作用。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。副作用可以是本文中所描述的任何副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用选自 CNS 副作用，肾和/或泌尿生殖系统副作用，生殖系统副作用，胰、肝和/或胃肠副作用及它们的组合。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用是 CNS 副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应选自头痛、震颤、失眠、感觉异常、头晕。在一些实施方式中，CNS 效应是震颤。在一些实施方式中，CNS 效应是头痛。在一些实施方式中，CNS 效应是失眠。在一些实施方式中，CNS 效应是感觉异常。在一些实施方式中，肾和/或泌尿生殖系统副作用选自中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、

出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，肝、胰和/或胃肠副作用选自肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，副作用是组织代谢功能的下降。

在一些实施方式中，本发明提供包含槲皮黄素和他克莫司的组合物，其中当该组合物施用于动物时，他克莫司的含量足以发挥治疗效果且槲皮黄素的含量使得与没有槲皮黄素时的副作用相比足以以可测量的量降低他克莫司的副作用。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。副作用可以是本文中所描述的任何副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用选自 CNS 副作用，肾和/或泌尿生殖系统副作用，生殖系统副作用，胰、肝和/或胃肠副作用及它们的组合。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用是 CNS 副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应选自头痛、震颤、失眠、感觉异常、头晕。在一些实施方式中，CNS 效应是震颤。在一些实施方式中，CNS 效应是头痛。在一些实施方式中，CNS 效应是失眠。在一些实施方式中，CNS 效应是感觉异常。在一些实施方式中，肾和/或泌尿生殖系统副作用选自中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，肝、胰和/或胃肠副作用选自肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，副作用是组织代谢功能的下降。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物，其中当该组合物施

用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且 BTB 转运蛋白调节剂的含量使得与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比足以以可测量的量提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比提高平均至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或超过 95%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高平均至少约 5%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高平均至少约 10%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高平均至少约 15%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高平均至少约 20%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果实质性提高。如本文中所用的“实质性提高”包括当与 BTB 转运蛋白调节剂结合施用钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果(一种或多种治疗效果)的可测量的或统计学显著的提高。

因此，在一些实施方式中，本发明提供包含多酚(例如，黄酮醇)和钙调神经磷酸酶抑制剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且多酚(例如，黄酮醇)的含量使得与没有多酚(例如，黄酮醇)时的治疗效果相比足以以可测量的量提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。

在一些实施方式中，本发明提供包含黄酮醇和钙调神经磷酸酶抑制剂的组合物，所述黄酮醇为槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、

橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素，或它们的组合，所述钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司，其中当该组合物施用于动物时，他克莫司的含量足以发挥治疗效果且黄酮醇的含量使得与没有黄酮醇时的治疗效果相比足以以可测量的量提高他克莫司的治疗效果。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。

在一些实施方式中，本发明提供包含黄酮醇(其为槲皮黄素、高良姜精或茨非醇，或它们的组合)和钙调神经磷酸酶抑制剂(其为他克莫司)的组合物，其中当该组合物施用于动物时，他克莫司的含量足以发挥治疗效果且黄酮醇的含量使得与没有黄酮醇时的治疗效果相比足以以可测量的量提高他克莫司的治疗效果。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。

在一些实施方式中，本发明提供包含槲皮黄素和他克莫司的组合物，其中当该组合物施用于动物时，他克莫司的含量足以发挥治疗效果且槲皮黄素的含量使得与没有槲皮黄素时的治疗效果相比足以以可测量的量提高他克莫司的治疗效果。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。

在一些实施方式中，当组合物施用于动物时，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用和治疗效果相比，BTB 转运蛋白调节剂的含量足以以可测量的量降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用且足以以可测量的量提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比提高平均至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或超过 95%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高平均至少约 5%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高平均至少约 10%。在一些实施方式中，

与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比, 钙调神经磷酸酶抑制剂的疗效提高平均至少约 15%。在一些实施方式中, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比, 钙调神经磷酸酶抑制剂的疗效提高平均至少约 20%。在一些实施方式中, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比, 钙调神经磷酸酶抑制剂的疗效提高平均至少约 30%。在一些实施方式中, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比, 钙调神经磷酸酶抑制剂的疗效提高平均至少约 40%。在一些实施方式中, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比, 钙调神经磷酸酶抑制剂的疗效提高平均至少约 50%。

因此, 在一些实施方式中, 本发明提供包含 BTB 转运蛋白调节剂的组合物, 其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用和疗效相比, BTB 转运蛋白调节剂的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 5%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的疗效平均至少约 5%。在一些实施方式中, 本发明提供包含 BTB 转运蛋白调节剂的组合物, 其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用和疗效相比, BTB 转运蛋白调节剂的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的疗效平均至少约 10%。在一些实施方式中, 本发明提供包含 BTB 转运蛋白调节剂的组合物, 其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用和疗效相比, BTB 转运蛋白调节剂的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 20%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的疗效平均至少约 20%。在一些实施方式中, 本发明提供包含 BTB 转运蛋白调节剂的组合物, 其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时, 与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用和疗效相比, BTB 转运蛋白调节剂的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副

作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 20%。在一些实施方式中,本发明提供包含 BTB 转运蛋白调节剂的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用和治疗效果相比,BTB 转运蛋白调节剂的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 30%。在一些实施方式中,本发明提供包含 BTB 转运蛋白调节剂的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用和治疗效果相比,BTB 转运蛋白调节剂的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 40%。在一些实施方式中,本发明提供包含 BTB 转运蛋白调节剂的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的副作用和治疗效果相比,BTB 转运蛋白调节剂的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 50%。

在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)时的副作用和治疗效果相比,多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 5%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 5%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的情况下施用钙调神经磷酸酶抑制剂时的副作用和治疗效果相比,多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 10%。在一些实施方式中,本发明提供包

含多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的情况下施用钙调神经磷酸酶抑制剂时的副作用和治疗效果相比,多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 20%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 20%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的情况下施用钙调神经磷酸酶抑制剂时的副作用和治疗效果相比,多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 20%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的情况下施用钙调神经磷酸酶抑制剂时的副作用和治疗效果相比,多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 30%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的情况下施用钙调神经磷酸酶抑制剂时的副作用和治疗效果相比,多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果平均至少约 40%。在一些实施方式中,本发明提供包含多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的组合物,其中当该组合物与钙调神经磷酸酶抑制剂结合施用于动物时,与没有多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的情况下施用钙调神经磷酸酶抑制剂时的副作用和治疗效果相比,多酚(例如,黄酮醇如槲皮黄素)的存在量足以降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 10%且提高钙调神经磷酸酶抑制

剂的治疗效果平均至少约 50%。

在示例性的实施方式中，本发明提供包含多酚(其为槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素，或它们的组合)和钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司或他克莫司类似物)的组合物，其中钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在，且多酚的存在量有效地以可测量的量降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用(例如，如本文中所描述的，平均至少约 5、10、15、20 或越过 20%)和以可测量的量提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果(例如，如本文中所描述的，平均至少约 5、10、15、20 或越过 20%)。所述副作用可以是本文中所描述的任何副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用选自 CNS 副作用，肾和/或泌尿生殖系统副作用，生殖系统副作用，胰、肝和/或胃肠副作用及它们的组合。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用是 CNS 副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应选自头痛、震颤、失眠、感觉异常、头晕。在一些实施方式中，CNS 效应是震颤。在一些实施方式中，CNS 效应是头痛。在一些实施方式中，CNS 效应是失眠。在一些实施方式中，CNS 效应是感觉异常。在一些实施方式中，肾和/或泌尿生殖系统副作用选自中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，肝、胰和/或胃肠副作用选自肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，副作用是组织代谢功能的下降。

在另一示例性的实施方式中，本发明提供包含槲皮黄素和他克

莫司的组合物，其中他克莫司以足以发挥治疗效果的量存在，且槲皮黄素的存在量有效地以可测量的量降低他克莫司的副作用(例如，如本文中所描述的，平均至少约 5、10、15、20 或越过 20%)和以可测量的量提高他克莫司的治疗效果(例如，如本文中所描述的，平均至少约 5、10、15、20 或越过 20%)。所述副作用可以是本文中所描述的任何副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用选自 CNS 副作用，肾和/或泌尿生殖系统副作用，生殖系统副作用，胰、肝和/或胃肠副作用及它们的组合。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用是 CNS 副作用。在一些实施方式中，被减轻的钙调神经磷酸酶抑制剂的 CNS 效应选自头痛、震颤、失眠、感觉异常、头晕。在一些实施方式中，CNS 效应是震颤。在一些实施方式中，CNS 效应是头痛。在一些实施方式中，CNS 效应是失眠。在一些实施方式中，CNS 效应是感觉异常。在一些实施方式中，肾和/或泌尿生殖系统副作用选自中毒性肾损害、肾功能损害、肌酐增加、尿路感染、少尿、出血性膀胱炎、溶血性尿毒症综合征或排尿障碍，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，肝、胰和/或胃肠副作用选自肝坏死、肝脏毒性、脂肪肝、静脉闭塞性肝病、腹泻、恶心、便秘、呕吐、消化不良、厌食或 LFT 异常，以及本文中提到的其它效应，或它们的组合。在一些实施方式中，副作用是组织代谢功能的下降。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且 BTB 转运蛋白调节剂的含量使得与没有 BTB 转运蛋白调节剂时生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比足以以可测量的量改变钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂降低产生副作用的生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的浓度相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度下降平均至少约 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 BTB 转运蛋白调节剂时的浓度相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度下降平均至少约 5%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的浓度相比，生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度下降平均至少约 10%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的浓度相比，生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度下降平均至少约 15%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的浓度相比，生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度下降平均至少约 20%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的浓度相比钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度基本消除。如本文中所用的“基本消除”包括当与 BTB 转运蛋白调节剂结合施用时，生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度不可测量或没有统计学显著性。

因此，在一些实施方式中，本发明提供包含多酚(例如，黄酮醇)和钙调神经磷酸酶抑制剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且多酚(例如，黄酮醇)的含量使得与没有多酚(例如，黄酮醇)时的浓度相比足以以可测量的量降低钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20% 或超过 20%。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，生理区室是肾脏系统。在一些实施方式中，生理区室是胰腺系统。在一些实施方式中，生理区室是肝系统。在一些实施方式中，生理区室是胎儿区室。

在一些实施方式中，本发明提供包含黄酮醇(其为槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素，或它们的组合)和钙调神经磷酸酶抑制剂(其为他克莫司)的组合物，其中当该组合物施用

于动物时，他克莫司的含量足以发挥治疗效果且黄酮醇的含量使得与没有黄酮醇时的浓度相比足以以可测量的量降低生理区室中他克莫司的浓度。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。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，生理区室是肾脏系统。在一些实施方式中，生理区室是胰腺系统。在一些实施方式中，生理区室是肝系统。在一些实施方式中，生理区室是胎儿区室。

在一些实施方式中，本发明提供包含黄酮醇(其为槲皮黄素、高良姜精或荜非醇，或它们的组合)和钙调神经磷酸酶抑制剂(其为他克莫司)的组合物，其中当该组合物施用于动物时，他克莫司的含量足以发挥治疗效果且黄酮醇的含量使得与没有黄酮醇时的浓度相比足以以可测量的量降低他克莫司的浓度。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。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，生理区室是肾脏系统。在一些实施方式中，生理区室是胰腺系统。在一些实施方式中，生理区室是肝系统。在一些实施方式中，生理区室是胎儿区室。

在一些实施方式中，本发明提供包含槲皮黄素和他克莫司的组合物，其中当该组合物施用于动物时，他克莫司的含量足以发挥治疗效果且槲皮黄素的含量使得与没有槲皮黄素时的浓度相比足以以可测量的量降低生理区室中他克莫司的浓度。如本文中所描述的，所述可测量的量可以是平均至少约 5%、10%、15%、20%或超过 20%。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，生理区室是肾脏系统。在一些实施方式中，生理区室是胰腺系统。在一些实施方式中，生理区室是肝系统。在一些实施方式中，生理区室是胎儿区室。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且

BTB 转运蛋白调节剂的含量使得与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比足以以可测量的量提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度。生理区室的例子包括，但不限于血液、肝、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴集结、肠、肺、心脏和肾。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时的治疗效果相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度提高平均至少约 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或超过 95%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度提高平均至少约 5%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比，钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度提高平均至少约 10%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比，生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度提高平均至少约 15%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比，生理区室中钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度提高平均至少约 20%。在一些实施方式中，与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度实质性提高。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且 BTB 转运蛋白调节剂的含量使得与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比足以以可测量的量提高钙调神经磷酸酶抑制剂在血液中的浓度。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且 BTB 转运蛋白调节剂的含量使得与没有 BTB 转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比足以以可测量的量提高钙调神经磷酸

酶抑制剂在淋巴样组织中的浓度。淋巴样组织的例子包括，但不限于胸腺、骨髓、淋巴结、脾、派伊尔氏淋巴集结和淋巴管。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物，其中当该组合物施用于动物时，钙调神经磷酸酶抑制剂的含量足以发挥治疗效果且BTB转运蛋白调节剂的含量使得与没有BTB转运蛋白调节剂时钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度相比足以以可测量的量降低钙调神经磷酸酶抑制剂在器官(如肾、肝、肺或心脏)中的浓度。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和血液-组织屏障(BTB)转运蛋白调节剂的组合物，其中钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在且BTB转运蛋白调节剂以足以减少钙调神经磷酸酶抑制剂从钙调神经磷酸酶抑制剂发挥治疗效果的生理区室中清除的量存在。

如本文中所使用的“平均”优选在一组正常人类对象中计算，这一组为至少约3个人类对象，优选至少约5个人类对象，优选至少约10个人类对象，甚至更优选至少约25个人类对象，且最优选至少约50个人类对象。

在一些实施方式中，本发明提供包含钙调神经磷酸酶抑制剂和BTB转运蛋白调节剂(例如，多酚如类黄酮)的组合物。在一些实施方式中，一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂和/或BTB转运蛋白调节剂(例如，多酚如类黄酮)的浓度低于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。

在一些实施方式中，一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂和/或

BTB 转运蛋白调节剂(例如, 多酚如类黄酮)的浓度高于 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%、0.5%、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。

在一些实施方式中, 一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂和/或 BTB 转运蛋白调节剂(例如, 多酚如类黄酮)的浓度在大约 0.0001%至大约 50%、大约 0.001%至大约 40%、大约 0.01%至大约 30%、大约 0.02%至大约 29%、大约 0.03%至大约 28%、大约 0.04%至大约 27%、大约 0.05%至大约 26%、大约 0.06%至大约 25%、大约 0.07%至大约 24%、大约 0.08%至大约 23%、大约 0.09%至大约 22%、大约 0.1%至大约 21%、大约 0.2%至大约 20%、大约 0.3%至大约 19%、大约 0.4%至大约 18%、大约 0.5%至大约 17%、大约 0.6%至大约 16%、大约 0.7%至大约 15%、大约 0.8%至大约 14%、大约 0.9%至大约 12%、大约 1%至大约 10% w/w, w/v 或 v/v 的范围内。

在一些实施方式中, 一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂和/或 BTB 转运蛋白调节剂(例如, 多酚如类黄酮)的浓度在大约 0.001%至大约 10%、大约 0.01%至大约 5%、大约 0.02%至大约 4.5%、大约 0.03%至大约 4%、大约 0.04%至大约 3.5%、大约 0.05%至大约 3%、大约

0.06%至大约 2.5%、大约 0.07%至大约 2%、大约 0.08%至大约 1.5%、大约 0.09%至大约 1%、大约 0.1%至大约 0.9% w/w, w/v 或 v/v 的范围内。

在一些实施方式中，一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂和/或 BTB 转运蛋白调节剂(例如，多酚如类黄酮)的量等于或小于 10 g、9.5 g、9.0 g、8.5 g、8.0 g、7.5 g、7.0 g、6.5 g、6.0 g、5.5 g、5.0 g、4.5 g、4.0 g、3.5 g、3.0 g、2.5 g、2.0 g、1.5 g、1.0 g、0.95 g、0.9 g、0.85 g、0.8 g、0.75 g、0.7 g、0.65 g、0.6 g、0.55 g、0.5 g、0.45 g、0.4 g、0.35 g、0.3 g、0.25 g、0.2 g、0.15 g、0.1 g、0.09 g、0.08 g、0.07 g、0.06 g、0.05 g、0.04 g、0.03 g、0.02 g、0.01 g、0.009 g、0.008 g、0.007 g、0.006 g、0.005 g、0.004 g、0.003 g、0.002 g、0.001 g、0.0009 g、0.0008 g、0.0007 g、0.0006 g、0.0005 g、0.0004 g、0.0003 g、0.0002 g 或 0.0001 g。

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

在一些实施方式中，一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂和/或 BTB 转运蛋白调节剂(例如，多酚如类黄酮)的浓度在 0.0001-10 g、0.0005-9 g、0.001-8 g、0.005-7 g、0.01-6 g、0.05-5 g、0.1-4 g、0.5-4 g 或 1-3 g 的范围内。

在示例性的实施方式中，本发明的组合物包含槲皮黄素和他克莫司，其中槲皮黄素以大约 1-1000 mg，或大约 10-1000 mg，或大约 50-1000 mg，或大约 100-1000 mg，或大约 1-500 mg，或大约 5-500 mg，或大约 50-500 mg，或大约 100-500 mg，或大约 200-1000 mg，或大约 200-800 mg，或大约 200-700 mg，或大约 10 mg，或大约 25 mg，或大约 50 mg，或大约 100 mg，或大约 200 mg，或大约 250 mg，或大约 300 mg，或大约 400 mg，或大约 500 mg，或大约 600 mg，或大约 700 mg，或大约 800 mg，或大约 900 mg，或大约 1000 mg 的量存在，且他克莫司以 0.01 至 200 mg，或大约 0.1-160 mg，或大约 0.1、0.5、1、5、10、20、50、80 或 160 mg 的量存在。

在一些实施方式中，他克莫司/槲皮黄素以大约 0.1/50 mg(他克莫司/槲皮黄素)的量存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 0.1 mg 存在且槲皮黄素以大约 100 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 0.1 mg 存在且槲皮黄素以大约 200 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 0.1 mg 存在且槲皮黄素以大约 300 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 0.1 mg 存在且槲皮黄素以大约 1000 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 0.5 mg 存在且槲皮黄素以大约 100 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 0.5 mg 存在且槲皮黄素以大约 250 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 0.5 mg 存在且槲皮黄素以大约 500 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 0.5 mg 存在且槲皮黄素以大约 1000 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 1 mg 存在且槲皮黄素以大约 100 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 1 mg 存在且槲皮黄素以大约 250 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 1 mg 存在且槲皮黄素以大约 500 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 1 mg 存在且槲皮黄素以大约 1000 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 5 mg 存在且槲皮黄素以大约 100 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 5 mg 存在且槲皮黄素以大约 200 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 5 mg 存在

且槲皮黄素以大约 300 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 5 mg 存在且槲皮黄素以大约 1000 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 10 mg 存在且槲皮黄素以大约 100 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 10 mg 存在且槲皮黄素以大约 200 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 10 mg 存在且槲皮黄素以大约 300 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 10 mg 存在且槲皮黄素以大约 1000 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 15 mg 存在且槲皮黄素以大约 100 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 15 mg 存在且槲皮黄素以大约 200 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 15 mg 存在且槲皮黄素以大约 300 mg 存在。在一些实施方式中，他克莫司以大约 15 mg 存在且槲皮黄素以大约 1000 mg 存在。

在液体制剂中，他克莫司可以以大约 1-100 mg/ml，或 1-50 mg/ml，或 1-20 mg/ml，或大约 1、5、10 或 20 mg/ml 的量存在，且槲皮黄素可以以大约 1-1000 mg/ml，或大约 10-1000 mg/ml，或大约 50-1000 mg/ml，或大约 100-1000 mg/ml，或大约 1-500 mg/ml，或大约 5-500 mg/ml，或大约 50-500 mg/ml，或大约 100-500 mg/ml，或大约 200-1000 mg/ml，或大约 200-800 mg/ml，或大约 200-700 mg/ml，或大约 10 mg/ml，或大约 25 mg/ml，或大约 50 mg/ml，或大约 100 mg/ml，或大约 200 mg/ml，或大约 250 mg/ml，或大约 300 mg/ml，或大约 400 mg/ml，或大约 500 mg/ml，或大约 600 mg/ml，或大约 700 mg/ml，或大约 800 mg/ml，或大约 900 mg/ml，或大约 1000 mg/ml 的量存在。在槲皮黄素的较高水平下，可以通过调整稀释剂的类型增强溶解性。

在一些实施方式中，一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂与 BTB 转运蛋白调节剂(例如，多酚如类黄酮)的摩尔比可以是 0.0001:1 至 1:1。非对本发明的范围进行限制，一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂与 BTB 转运蛋白调节剂(例如，多酚如类黄酮)的摩尔比可以是大约 0.0001:1 至大约 10:1，或大约 0.001:1 至大约 5:1，或大约 0.01:1

至大约 5:1, 或大约 0.1:1 至大约 2:1, 或大约 0.2:1 至大约 2:1, 或大约 0.5:1 至大约 2:1, 或大约 0.1:1 至大约 1:1。

非对本发明的范围进行限制, 一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂与类黄酮的摩尔比可以是每剂大约 $0.03 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.1 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.04 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.03 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.02 \times 10^{-5}:1$ 、 $0.01 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.1 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.15 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.2 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.3 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.4 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.5 \times 10^{-3}:1$ 、 $0.15 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.1 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.2 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.3 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.4 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.5 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.6 \times 10^{-2}:1$ 、 $0.8 \times 10^{-2}:1$ 、0.01:1、0.1:1 或 0.2:1。在一个实施方式中, 钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。在一个实施方式中, 类黄酮是槲皮黄素。

非对本发明的范围进行限制, 一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂与 BTB 转运蛋白调节剂(例如, 多酚如类黄酮)的摩尔比可以是每剂大约 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, 钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。在一个实施方式中, 类黄酮是槲皮黄素。

A. 药物组合物

本发明的转运蛋白调节剂通常以药物组合物的形式施用。上面所描述的药物也以药物组合物的形式施用。当转运蛋白调节剂与药物组合使用时, 两种成分可以混合在一个制剂中或两种成分可以配制成单独的制剂以独立地或同时地组合使用。

因此, 本发明提供包含作为活性成分的 BTB 转运蛋白调节剂或其药学上可接受的盐和/或配位络合物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(包括灭菌的水性溶液和各种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂和辅剂的药物组合物。

本发明进一步提供包含作为活性成分的 BTB 转运蛋白调节剂或

其药学上可接受的盐和/或配位络合物、钙调神经磷酸酶抑制剂或其药学上可接受的盐和/或配位络合物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(包括灭菌的水性溶液和各种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂和辅剂的药物组合物。

BTB 转运蛋白调节剂和/或钙调神经磷酸酶抑制剂可以按本文中(参见,例如组合物部分)所描述的剂量制备成药物组合物。这类组合物按照制药领域中公知的方式制备。

用于口服施用的药物组合物。在一些实施方式中,本发明提供用于口服施用的药物组合物,其包含钙调神经磷酸酶抑制剂和减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用和/或胎儿效应的物质的组合及适用于口服施用的药物赋形剂。在一些实施方式中,减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用和/或胎儿效应的物质是如本文中其它地方所描述的 BTB 转运蛋白调节剂,例如,多酚如黄酮醇。

在一些实施方式中,本发明提供用于口服施用的固体药物组合物,包含:

- (i) 有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂;
- (ii) 有效量的能够减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种副作用的物质; 和
- (iii) 适用于口服施用的药物赋形剂。

在一些实施方式中,所述组合物进一步包含: (iv)有效量的第二种钙调神经磷酸酶抑制剂。

在一些实施方式中,药物组合物可以是适用于口服的液体药物组合物。

在一些实施方式中,钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。在一些实施方式中,钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司类似物。在一些实施方式中,钙调神经磷酸酶抑制剂是 CsA。在一些实施方式中,能够减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种副作用的物质是 BTB 转运蛋白调节剂,例如 BTB 转运蛋白激活剂。在一些实施方式中,能够减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种副作用

的物质是多酚，例如类黄酮如黄酮醇。

在一些实施方式中，本发明提供用于口服的固体药物组合物，其包含：

(i) 有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂，其为他克莫司、他克莫司类似物或 CsA；

(ii) 有效量的多酚，其为槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素；和

(iii) 适用于口服施用的药物赋形剂。

在一些实施方式中，所述组合物进一步包含：(iv)有效量的第二种钙调神经磷酸酶抑制剂。

在一些实施方式中，药物组合物可以是适用于口服的液体药物组合物。

在一些实施方式中，本发明提供用于口服的固体药物组合物，其包含：

(i) 有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂，其为他克莫司、他克莫司类似物或 CsA；

(ii) 有效量的多酚，其为槲皮黄素、高良姜精或茨非醇；和

(iii) 适用于口服施用的药物赋形剂。

在一些实施方式中，所述组合物进一步包含：(iv)有效量的第二种钙调神经磷酸酶抑制剂。

在一些实施方式中，药物组合物可以是适用于口服的液体药物组合物。

在一些实施方式中，本发明提供用于口服施用的固体药物组合物，其包含有效量的他克莫司、有效地减轻或消除他克莫司副作用的量的槲皮黄素及药学上可接受的赋形剂。在一些实施方式中，本

发明提供用于口服施用的液体药物组合物，其包含有效量的他克莫司、有效地减轻或消除他克莫司副作用的量的槲皮黄素及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方式中，本发明提供用于口服施用的固体药物组合物，其包含约 0.01-160 mg 的他克莫司、约 10-1000 mg 的槲皮黄素及药学上可接受的赋形剂。在一些实施方式中，本发明提供用于口服施用的液体药物组合物，其包含约 0.1-200 mg/ml 的他克莫司、约 10-1000 mg/ml 的槲皮黄素及药学上可接受的赋形剂。

适用于口服施用的本发明的药物组合物可以以分散剂型存在，例如各含有预定量的作为粉末或颗粒、溶液或者处于水性或非水性液体、水包油乳液或油包水液体乳液中的悬浮液形式的胶囊、扁囊剂、或片剂、或者液体或气溶胶喷雾剂。这类剂型可以通过任何药学方法制备，但所有方法包括使活性成分与构成一种或多种必要成分的载体结合的步骤。一般，组合物通过均匀和密切地使活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者混合，然后（如果必要的话）将产品成型为需要的表现形式而制备。例如，片剂可以任选地与一种或多种辅助成分一起通过压制或模制制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中压制任选地与赋形剂（例如，但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂）混合的处于自由流动形式（如粉末或颗粒）的活性成分而制备。模制的片剂可以通过在合适的机器中模压用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物而制备。

本发明进一步包括含有活性成分的无水药物组合物和剂型，因为水可能引起某些化合物的降解。例如，在制药领域中可以加入水（例如，5%）作为模拟长期储存的手段以确定制剂随时间变化的性质，如储存期或稳定性。本发明的无水药物组合物和剂型可以使用无水或低含水的成分及低水分或低湿条件制备。如果预计在制造、包装和/或储存过程中与水分和/或湿气发生实质的接触，本发明的含乳糖的药物组合物和剂型可以制成无水的。无水药物组合物可以被制备和储存以使其无水特征得以保持。因此，无水组合物可以使用已知防

止接触水的材料制备，从而它们可以包括在适当的配制试剂盒中。合适的包装的例子包括，但不限于气密的箔片、塑料等等、单位剂量容器、泡罩包装和带状包装(strip pack)。

活性成分可以按照传统的药学混合技术与药物载体混合在紧密混合物中。根据希望施用的制剂形式，载体可以采取多种形式。在制备用于口服剂型的组合物时，可以采用任何通常的药物介质作为载体，例如，举例来说，在口服液体制剂(如混悬液、溶液和酏剂)或气溶胶的情况下采用水、二醇类、油类、醇类、芳香剂、防腐剂、着色剂等等；或者在口服固体制剂的情况下可以使用如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂的载体，在一些实施方式中不采用乳糖。例如，对于固体口服剂型合适的载体包括粉末、胶囊和片剂。如果需要，片剂可以通过标准的水性或非水性技术包衣。

适用于本发明的药物组合物和剂型的粘合剂包括，但不限于玉米淀粉、土豆淀粉或其它淀粉、明胶、天然和合成树胶如阿拉伯树胶、海藻酸钠、藻酸、其它藻酸盐、粉状黄蓍胶、瓜尔胶、维生素及其衍生物(例如，乙基维生素、乙酸维生素、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、微晶纤维素及它们的混合物。

用于本文中公开的药物组合物和剂型的合适的填充剂的例子包括，但不限于滑石粉、碳酸钙(例如，颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡聚糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶凝淀粉及它们的混合物。

崩解剂可以用于本发明的组合物中以在片剂暴露于水性环境时使片剂崩解。崩解剂太多可能使片剂在瓶中崩解。崩解剂太少可能不足以使崩解发生且可能因此改变活性成分从剂型中释放的速度和程度。因此，既不太少也不太多而不会不利地改变活性成分的释放的足量崩解剂可以用于形成本文中公开的化合物的剂型。使用的崩解剂的量可以基于制剂的类型和施用的模式进行变化，且可以很容

易地由本领域普通技术人员确认。在药物组合物中可以使用大约 0.5-大约 15 重量%的崩解剂或大约 1-大约 5 重量%的崩解剂。可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的崩解剂包括,但不限于琼脂-琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、羟基乙酸淀粉钠、土豆或木薯淀粉、其它淀粉、预胶凝淀粉、其它淀粉、粘土、其它藻胶、其它纤维素、树胶或它们的混合物。

可用于形成本发明的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、轻矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇类、硬脂酸、月桂基磺酸钠、滑石粉、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、向日葵油、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(ethyl laureate)、琼脂或它们的混合物。其它的润滑剂包括,例如, syloid 硅胶、合成硅的凝聚型气溶胶(coagulated aerosol)或它们的混合物。可以任选地加入润滑剂,加入量低于药物组合物的大约 1 重量%。

当水性悬浮液和/或酞剂希望用于口服施用,其中的主要活性成分可以与各种甜味剂或芳香剂、色素或染料及(如果需要)乳化剂和/或悬浮剂结合,与稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合一起混合。

片剂可以不包衣或通过已知技术包衣以延迟胃肠道中的崩解和吸收并因此在较长的时间内提供持续的活性。例如,可以采用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂也可以以硬胶囊存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂,例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者以软胶囊存在,其中活性成分与水或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的表面活性剂包括,但不限于亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂及它们的混合物。也就是,可以采用亲水性表面活性剂的混合物,可以采用亲脂性表面活性剂的混合物,或者可以采用至少一种亲水性表面活性剂和至

少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

合适的亲水性表面活性剂一般可能具有至少 10 的 HLB 值,而合适的亲脂性表面活性剂一般可能具有大约 10 或低于大约 10 的 HLB 值。用于表征非离子两亲化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水-亲脂平衡(“HLB”值)。具有较低 HLB 值的表面活性剂更亲脂或疏水,且在油中具有更高的溶解度,而具有较高 HLB 值的表面活性剂是更亲水的,且在水性溶液中具有更高的溶解度。亲水性表面活性剂一般被认为是具有大于大约 10 的 HLB 值的那些化合物,以及一般不适用 HLB 尺度的阴离子、阳离子或两性离子化合物。类似地,亲脂性(即,疏水性)表面活性剂是具有等于或小于大约 10 的 HLB 值的化合物。但是,表面活性剂的 HLB 值只是一般用于使工业、药物和化妆品乳液的配制成为可能的粗略的指导。

亲水性表面活性剂可以是离子的或非离子的。合适的离子表面活性剂包括,但不限于烷基铵盐,梭链孢酸盐,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,溶血卵磷脂和氢化的溶血卵磷脂,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(sodium docusate),酰基乳酸盐(acyl lactylate),单-和二-甘油酯的单-和二-乙酰酒石酸酯,琥珀酰化单-和二-甘油酯,单-和二-甘油酯的柠檬酸酯及它们的混合物。

在前述的组中,优选的离子表面活性剂包括,举例来说: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、酰基乳酸盐、单-和二-甘油酯的单-和二-乙酰酒石酸酯、琥珀酰化单-和二-甘油酯、单-和二-甘油酯的柠檬酸酯及它们的混合物。

离子表面活性剂可以是卵磷脂、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、溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine)、溶血磷脂酰乙醇胺(lysophosphatidylethanolamine)、溶血磷脂酰甘油

(lysophosphatidylglycerol)、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸(lysophosphatidylserine)、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸的乳酸酯(lactylic ester)、硬脂酰-2-乳酸酯、硬脂酰乳酸酯、琥珀酰化单甘油酯、单/二甘油酯的单/二乙酰化酒石酸酯、单/二甘油酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸(cholylsarcosine)、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、豆蔻酸酯、棕榈酸酯、油酸酯、蓖麻醇酸酯、亚油酸酯、亚麻酸酯、硬脂酸盐、月桂基硫酸酯、teracecyl sulfate、多库酯、月桂酰肉毒碱、棕榈酰肉毒碱、肉豆蔻酰肉毒碱及它们的盐和混合物的离子化形式。

亲水性非离子表面活性剂可以包括,但不限于烷基葡糖苷,烷基麦芽糖苷,烷基硫代葡糖苷,月桂基聚乙二醇甘油酯(macrogolglyceride),聚氧化烯烷基酯如聚乙二醇烷基酯,聚氧化烯烷基酚如聚乙二醇烷基酚,聚氧化烯烷基酚脂肪酸酯如聚乙二醇脂肪酸单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,聚氧化烯山梨聚糖脂肪酸酯如聚乙二醇山梨聚糖脂肪酸酯,多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一个成员的亲水性酯交换产物,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,及它们的混合物;聚乙二醇山梨聚糖脂肪酸酯和多元醇与由甘油三酯、植物油和氢化植物油组成的组中的至少一个成员的亲水性酯交换产物。所述多元醇可以是甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、丙二醇、季戊四醇或糖类。

其它亲水性非离子表面活性剂非限制地包括 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 棕榈坚果油、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/辛酸甘油酯、PEG-8 癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油基-10 月桂酸酯、PEG-30 胆固醇、PEG-25 植物固醇(phyto sterol)、PEG-30 大豆固醇、PEG-20 三油酸酯、PEG-40 山梨聚糖油酸酯、PEG-80 山梨聚糖月桂酸酯、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、POE-9 月桂基醚、POE-23 月桂基醚、POE-10 油基醚、POE-20 油基醚、POE-20 硬脂醚、生育酚(tocopheryl)PEG-100 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、PEG 10-100 壬基苯酚系列、PEG 15-100 辛基苯酚系列和泊洛沙姆。

合适的亲脂性表面活性剂包括(仅以举例的方式): 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、山梨聚糖脂肪酸酯、聚乙二醇山梨聚糖脂肪酸酯、甾醇和甾醇衍生物、聚氧乙烯化甾醇和甾醇衍生物、聚乙二醇烷基醚、糖酯、糖醚、单-和二-甘油酯的乳酸衍生物、多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一个成员的疏水性酯交换产物、油溶性维生素/维生素衍生物、及它们的混合物。在该组中, 优选的亲脂性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及它们的混合物, 或者为多元醇与由植物油、氢化植物油和甘油三酯组成的组中的至少一个成员的疏水性酯交换产物。

在一个实施方式中, 组合物可以包含增溶剂以确保钙调神经磷酸酶抑制剂和/或 BTB 转运蛋白调节剂(例如, 黄酮醇)的良好的溶解和/或溶出度并使钙调神经磷酸酶抑制剂和/或 BTB 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, 例如用于注射的组合物, 可能是特别重要的。也可以加入增溶剂以提高亲水性药物和/或其它成分(如表面活性剂)的溶解性或者使组合物保持为

稳定或均质的溶液或分散体。

合适的增溶剂的例子包括，但不限于以下增溶剂：醇类和多元醇类如乙醇、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、卡必醇(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、具有大约 200-大约 6000 的平均分子量的聚乙二醇的醚，如四氢糠醇 PEG 醚(乙氧基化四氢糠醇，glycofurol)或甲氧基 PEG；酰胺和其它含氮化合物如 2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、 ϵ -己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟烷基吡咯烷酮、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；酯类如丙酸乙酯、三丁基柠檬酸酯、乙酰基三乙基柠檬酸酯、乙酰基三丁基柠檬酸酯、三乙基柠檬酸酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三醋精、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、 ϵ -己内酯(caprolactone)及其异构体、 δ -戊内酯及其异构体、 β -丁内酯及其异构体；及其它现有技术中已知的增溶剂，如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛精、二乙二醇单乙醚和水。

也可以使用增溶剂的混合物。例子包括，但不限于三醋精、三乙基柠檬酸酯、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、乙氧基化四氢糠醇、卡必醇、丙二醇和二甲基异山梨醇。特别优选的增溶剂包括山梨糖醇、甘油、三醋精、乙醇、PEG-400、乙氧基化四氢糠醇和丙二醇。

对可包含的增溶剂的量没有特别限制。特定的增溶剂的量可以限制为生物可接受量，其可以很容易地由本领域技术人员确定。在某些情况下，使包含的增溶剂的量远超过生物可接受量可能是有利的，例如使药物浓度最大化，过量的增溶剂在向患者提供该组合物之前使用传统技术(如蒸馏或蒸发)除去。因此，如果增溶剂存在的话，基于药物和其它赋形剂的总重量，增溶剂的重量比可以是 10%、25%、50%、100%或高达大约 200%重量。如果需要的话，也可以使用非常

小量的增溶剂，如 5%、2%、1%或更小。通常，增溶剂可以以大约 1%-大约 100%，更通常为大约 5%-大约 25%重量的量存在。

组合物可以进一步包含一种或多种药学上可接受的添加剂和赋形剂。这类添加剂和赋形剂非限制地包括防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘性调节剂(viscomodulator)、张力调节剂(tonicifier)、食用香料、着色剂、添味剂、遮光剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂及它们的混合物。

另外，酸或碱可以加入组合物中以利于处理、增强稳定性或达到其它目的。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、合成水方解石、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)等等。合适的碱还有药学上可接受的酸(如乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、链烷磺酸、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(hydroquinosulfonic acid)、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、丹宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等等)的盐。也可以使用多元酸的盐，如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当所述碱为盐时，阳离子可以是任何方便的和药学上可接受的阳离子，如铵、碱金属、碱土金属等等。其实例可以包括，但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

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、磷酸等等。合适的有机酸的例子包括乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、链烷磺酸、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、丹宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等等。

用于注射的药物组合物。在一些实施方式中，本发明提供用于注射的组合物，其包含钙调神经磷酸酶抑制剂和例如减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用和/或胎儿效应的物质的组合以及适用于注射的药用赋形剂。组合物中的成分和物质的量如本文中所述。

本发明的新型组合物用于注射施用可采取的形式包括采用芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油，以及酞剂、甘露醇、葡萄糖或无菌水溶液及类似的药用载体制成的水性或油性悬浮液或乳液。

在盐水中的水溶液也方便地用于注射。还可以采用乙醇、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。可以例如通过使用涂层(如卵磷脂)、通过在分散体的情况中维持需要的颗粒大小和通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。可以通过各种抗细菌和抗真菌剂来防止微生物活动，例如对羟基苯甲酸酯类、氯代丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等等。

无菌的可注射溶液通过将转运蛋白调节剂和/或钙调神经磷酸酶抑制剂按需要量与上面列举的各种需要的其它成分一起加入适宜的溶剂中，然后过滤灭菌而制备。一般，分散体通过将各种灭菌的活性成分加入包含基本分散介质和选自上面列举的物质中的需要的其它成分的无菌载体中制备。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况中，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，其由预先无菌过滤的溶液产生活性成分加任何其它所需成分的粉末。

用于局部(例如，透皮)投送的药物组合物。在一些实施方式中，本发明提供用于透皮投送的药物组合物，其包含钙调神经磷酸酶抑制剂和例如减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用和/或胎儿效应的物质的组合以及适用于透皮投送的药物赋形剂。在一些实施方式中，例如减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用和/或胎儿效应的物质是在本文中其它部分所描述的 BTB 转运蛋白调节剂，例如，多酚如黄酮醇。组合物中的成分和物质的量如本文中所述。

本发明的组合物可以配制成适于部分或局部施用的固体、半固体或液体形式的制剂，如凝胶、水溶性胶冻剂、乳膏、洗剂、混悬

剂、泡沫剂、粉末、浆剂、软膏剂、溶液、油、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳剂、食盐溶液、二甲亚砜(DMSO)基溶液。一般,具有较高密度的载体能够使选定区域与活性成分接触较长时间。相反,溶液制剂可以提供活性成分与选定区域更直接的接触。

药物组合物也可以包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂,其为使治疗分子跨过皮肤的角质层通透屏障的渗透性增强或促进治疗分子跨过皮肤的角质层通透屏障进行输送的化合物。有许多局部制剂领域的技术人员已知的渗透增强分子。这类载体和赋形剂的例子包括,但不限于湿润剂(例如,尿素)、二醇类(例如,丙二醇)、醇类(例如,乙醇)、脂肪酸(例如,油酸)、表面活性剂(例如,异丙基豆蔻酸酯和月桂基硫酸钠)、吡咯烷酮、甘油单月桂酸酯、亚砷、萜类(例如,薄荷醇)、胺类、酰胺类、链烷烃、链烷醇、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物,如聚乙二醇。

用于本发明的方法中的另一优选制剂采用透皮投送装置(“贴片”)。这类透皮贴片可用于在有或没有钙调神经磷酸酶抑制剂的情况下以可控的量提供转运蛋白调节剂的连续或不连续的注入。因此,在一些实施方式中,本发明提供加入了 BTB 转运蛋白调节剂,例如,多酚如类黄酮(例如,槲皮黄素)的透皮贴片。在一些实施方式中,本发明提供加入了与钙调神经磷酸酶抑制剂(例如,他克莫司)结合的 BTB 转运蛋白调节剂,例如,多酚如类黄酮(例如,槲皮黄素)的透皮贴片。

用于投送药物物质的透皮贴片的构造和用途是本领域中公知的。参见,例如美国专利 5023252、4992445 和 5001139 号。这类贴片可以构造成连续地、脉冲式或按需要投送药物物质。

用于吸入的药物组合物。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混合物中的溶液和悬浮液,及粉末。液体或固体组合物可以包含如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。优选组合物通过口腔或鼻腔呼吸路径施用以达到局部或全身效应。在优选药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性

气体喷雾。喷雾的溶液可以直接从喷雾装置吸入，或者喷雾装置可以连接到面罩或间歇性加压通气机上。溶液、悬浮液或粉末组合物可以通过以适当的方式投送该制剂的装置施用，优选通过口腔或鼻腔施用。

其它药物组合物。药物组合物也可以由本文中描述的组合物和一种或多种适用于舌下、口腔、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊椎内施用的药学上可接受的赋形剂制备。用于这类药物组合物的制剂是本领域中公知的。参见，例如 Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G 编辑, *Handbook of Clinical Drug Data*, 第十版, McGraw-Hill, 2002; Pratt 和 Taylor 编辑, *Principles of Drug Action*, 第三版, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung 编辑, *Basic and Clinical Pharmacology*, 第九版, McGraw Hill, 2003; Goodman 和 Gilman 编辑, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第十版, McGraw Hill, 2001; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 第二十版, Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 三十二版(The Pharmaceutical Press, London, 1999), 这些文献全部通过引用并入本申请中。

B. 试剂盒

本发明还提供试剂盒。该试剂盒包括适当包装的本文中描述的物质和书面材料(可能包括使用说明、临床研究的讨论、副作用列表等等)。试剂盒可以进一步包含钙调神经磷酸酶抑制剂。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂和所述物质以存在于试剂盒内独立容器中的单独组合物的形式提供。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂和所述物质以存在于试剂盒的容器内的单一组合物的形式提供。合适的包装和使用中需要的额外的物品(例如，液体制剂的测量杯、使空气接触最小化的箔片包装等等)是本领域中已知的且可以包括在该试剂盒中。

方法

在另一方面中，本发明提供方法，包括治疗方法、降低或提高物质在生理区室中的浓度的方法、增强物质的治疗效果的方法、药物清除(wash-out)的方法和鉴别血液-组织屏障转运蛋白的调节剂的方法。

为简单起见，方法从降低钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的方面进行说明。应当理解，该方法同样适用于从胎儿区室排除物质或降低钙调神经磷酸酶抑制剂的胎儿效应。

如本文中所述的术语“动物”或“动物对象”包括人以及其它哺乳动物。该方法一般包括施用用于治疗一种或多种疾病的一种或多种药物。物质的组合可以用于治疗一种疾病或多种疾病，或者用于调节组合中的一种或多种物质的副作用。

如本文中所述的术语“治疗”及其语法上等同的词包括获得治疗益处和/或预防益处。治疗益处意思是进行治疗的基础病症的根除或缓解。另外，治疗益处是通过根除或改善与基础病症相关的一种或多种生理症状而获得的，从而在病人中观察到改善，尽管病人可能仍存在基础病症。对于预防益处，组合物可以施用于具有发生特定疾病的风险的病人或施用于报告疾病的一种或多种生理症状的病人，尽管还没有完成这一疾病的诊断。

在一些实施方式中，本发明提供通过向患病的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的量的 BTB 转运蛋白激活剂而治疗病症的方法。在一些实施方式中，所述激活剂减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的多种副作用。

在一些实施方式中，本发明提供通过向患病的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的量的 BTB 转运蛋白激活剂而治疗病症的方法。在一些实施方式中，所述激活剂提高钙调神经磷酸酶抑制剂的多种治疗效果。

在一些实施方式中，本发明提供通过向患病的动物施用有效量

的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以降低或提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的量的 BTB 转运蛋白激活剂而治疗病症的方法。

在一些实施方式中，所述动物是哺乳动物，例如，人。

在一些实施方式中，本发明提供通过向患病的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂和足以提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的治疗效果的量的 BTB 转运蛋白激活剂而治疗病症的方法。

钙调神经磷酸酶抑制剂和 BTB 转运蛋白激活剂共同施用。如本文中所用的“共同施用”、“组合施用”及它们的语法上等同的术语包括向动物施用两种或更多物质从而两种物质和/或它们的代谢物同时存在于动物体内。共同施用包括以独立的组合物同时施用、以独立的组合物在不同的时间施用或者以两种物质都存在的组合物施用。因此，在一些实施方式中，BTB 转运蛋白激活剂和钙调神经磷酸酶抑制剂以单一的组合物进行施用。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂和 BTB 转运蛋白激活剂在组合物中混合。通常，钙调神经磷酸酶抑制剂以足以产生治疗效果的量存在于组合物中，而 BTB 转运蛋白激活剂以足以减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用和/或降低或提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度和/或提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的量存在于组合物中。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂以足以发挥治疗效果的量存在且 BTB 转运蛋白激活剂以与没有 BTB 转运蛋白激活剂时的效应相比足以降低磷酸酶抑制剂的副作用平均至少约 5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、超过 90% 或者基本消除副作用的量存在。

钙调神经磷酸酶抑制剂和例如减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的至少一种副作用的物质的施用可以通过任何适当的手段进行。如果物质以独立的组合物施用，它们可以通过相同的途径或通过不同的途径施用。如果物质以单一的组合物进行施用，它们可以通过任何合适的途径施用。在一些实施方式中，物质通过口服给药以单一的组合物进行施用。在一些实施方式中，物质通过透皮给药以单

一的组合物进行施用。在一些实施方式中，物质通过注射以单一的组合物进行施用。

在一些实施方式中，减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的物质是 BTB 转运蛋白调节剂，BTB 转运蛋白调节剂如本文中所述。在一些实施方式中，使用多酚。在一些实施方式中，使用类黄酮。在一些实施方式中，类黄酮为槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中，类黄酮为槲皮黄素、茨非醇或高良姜精。在一些实施方式中，类黄酮为槲皮黄素。剂量为组合物中所提供的。通常，BTB 转运蛋白调节剂的日剂量为大约 0.5-100 mg/kg。

钙调神经磷酸酶抑制剂可以是本文中所描述的任何钙调神经磷酸酶抑制剂。在一些实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司或他克莫司类似物，如本文中所描述的。

本发明的方法可以用于任何合适的病症(例如，器官移植、自身免疫性疾病和炎症性疾病)的治疗，其中使用具有 CNS 效应的一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂。

例如，在一些实施方式中，本发明的方法包括通过向需要治疗的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司)和有效量的减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的物质而对器官移植受体进行治疗以防止器官排斥。器官移植的例子包括，但不限于肾移植、胰移植、肝移植、心脏移植、肺移植、肠移植、肾移植后的胰移植和胰-肾同时移植。

在其它的实施方式中，本发明的方法包括通过向需要治疗的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司)和有效量的减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的物质而治疗自身免疫性疾病。自身免疫性疾病的例子包括，但不限于狼疮肾炎、特应性皮炎。

炎和牛皮癣。

在再另外的实施方式中，本发明的方法包括通过向需要治疗的动物施用有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司)和有效量的减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的物质而治疗炎症病症。炎症病症的例子包括，但不限于哮喘、外阴硬化性苔藓、慢性变应性接触性皮炎、湿疹、白癜风和溃疡性结肠炎。

当钙调神经磷酸酶抑制剂和本文中所描述的物质结合使用时，可以使用本文中所述的该两种物质的任何合适的比率，例如，摩尔比、重量/重量比、重量/体积比或体积/体积比。

本发明进一步提供通过向已经接受了产生一种或多种副作用的量的钙调神经磷酸酶抑制剂的动物施用 BTB 转运蛋白激活剂而逆转钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种副作用的方法。该方法在希望快速逆转钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种副作用的情况中，例如在过量的情况中，是特别有用的。可以使用本文中所描述的任何合适的 BTB 转运蛋白。

在一些实施方式中，本发明提供通过向人体施用足以部分或完全逆转钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂而逆转人体中的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的方法，其中人已经接受了足以产生副作用的量的所述钙调神经磷酸酶抑制剂。在一些实施方式中，人体已经接受了过量的产生副作用的钙调神经磷酸酶抑制剂。在一些实施方式中，个体继续经历钙调神经磷酸酶抑制剂的外周作用。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是多酚，如类黄酮。在一些实施方式中，类黄酮为槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中，类黄酮为槲皮黄素。通常，类黄酮以足以部分或完全逆转钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的剂量通过注射(例如，静脉内或腹膜内)施用。人体中的

这一剂量可以是,例如大约 0.1-100 g、或大约 0.5-50 g、或大约 1-20 g、或者 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18 或 20 g。一般,该剂量可以是 0.01-1.5 g/kg。

本发明进一步提供通过向已经接受了足以产生一种或多种治疗效果的量的钙调神经磷酸酶抑制剂的动物施用 BTB 转运蛋白激活剂而提高钙调神经磷酸酶抑制剂的一种或多种治疗效果的方法。

在一些实施方式中,本发明提供通过向人体施用足以部分或完全逆转钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的量的 BTB 转运蛋白调节剂而提高人体中的钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的方法,其中人已经接受了足以产生治疗效果的量的所述钙调神经磷酸酶抑制剂。在一些实施方式中,钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果随 BTB 转运蛋白调节剂剂量的增加而提高。在一些实施方式中,存在着钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果提高的窗口,在该窗口中钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果随 BTB 转运蛋白调节剂剂量的增加而提高到特定的点,但然后钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果随 BTB 转运蛋白调节剂剂量的进一步增加而降低。在一些实施方式中,BTB 转运蛋白调节剂是多酚,如类黄酮。在一些实施方式中,类黄酮为槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中,类黄酮为槲皮黄素。通常,类黄酮以足以提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的剂量通过注射(例如,静脉内或腹膜内)施用。人体中的这一剂量可以是,例如大约 0.1-100 g、或大约 0.5-50 g、或大约 1-20 g、或者 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18 或 20 g。一般,该剂量可以是 0.01-1.5 g/kg。一般,该剂量可以是 0.02-0.5 g/kg。一般,该剂量可以是 0.15-0.5 g/kg。

本发明进一步提供通过向已经接受了足以降低或提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的量的钙调神经磷酸酶抑制剂的

动物施用 BTB 转运蛋白激活剂而降低或提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的方法。

在一些实施方式中，本发明提供通过向人体施用足以降低或提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的量的 BTB 转运蛋白调节剂而降低或提高钙调神经磷酸酶抑制剂在生理区室中的浓度的方法，其中人体已经接受了足够用于治疗的量的所述钙调神经磷酸酶抑制剂。在一些实施方式中，本发明提供通过向人体施用足以降低或提高他克莫司或他克莫司类似物在生理区室中的浓度的量的 BTB 转运蛋白调节剂而降低或提高他克莫司或他克莫司类似物在人体的生理区室中的浓度的方法，其中人体已经接受了足够用于治疗的量的他克莫司或他克莫司类似物。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂是多酚，如类黄酮。在一些实施方式中，类黄酮为槲皮黄素、异槲皮黄素、黄酮、白杨黄素、芹菜苷原、野漆树苷、香叶木甙、高良姜精、非瑟酮、桑色素、芸香苷、茨非醇、杨梅黄酮、黄杉素、柚皮苷原、柚皮苷、橙皮素、橙皮苷、查耳酮、根皮素、根皮苷、染料木黄酮、鸡豆黄素 A、儿茶素或表儿茶素。在一些实施方式中，类黄酮为槲皮黄素。通常，类黄酮以足以提高钙调神经磷酸酶抑制剂的治疗效果的剂量通过注射(例如，静脉内或腹膜内)施用。人体中的这一剂量可以是，例如大约 0.1-100 g、或大约 0.5-50 g、或大约 1-20 g、或者 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18 或 20 g。一般，该剂量可以是 0.01-1.5 g/kg。一般，该剂量可以是 0.02-0.5 g/kg。一般，该剂量可以是 0.15-0.5 g/kg。

本发明的进一步的方面是鉴别转运蛋白调节剂的方法。药物在存在或不存在测试化合物的情况下施用于合适的动物模型并测量该药物在生物样品中的浓度。如果生物样品中的药物浓度在存在测试化合物的情况中更低，则该测试化合物确认为转运蛋白调节剂。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。此外，动物模型可以是啮齿动物，如小鼠或大鼠，或者灵长类、马、狗、绵羊、山羊、兔或鸡。在其它的实施方式中，

动物模型具有血液脑转运体的突变形式。

施用

所述方法涉及本文中描述的物质施用。为简单起见，施用将从减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的方面进行说明。可以理解，施用同样适用于本文中描述的其它方法。

在一些实施方式中，产生副作用的钙调神经磷酸酶抑制剂与减轻钙调神经磷酸酶抑制剂副作用的物质组合施用。在一些实施方式中，其它物质也可以施用，例如其它钙调神经磷酸酶抑制剂。当两种或多种物质共同施用时，它们可以以任何合适的方式施用，例如作为独立的组合物施用、以同一组合物施用、通过相同或不同的施用途径施用。

在一些实施方式中，减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的物质以单一剂量施用。这可以是例如物质被引入动物体内以快速降低早已存在于体内的钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的清除方法的情况。通常，这种施用通过注射(例如静脉注射)进行以快速地输入该物质。但是，其它途径可以在适当的时候采用。当钙调神经磷酸酶抑制剂(例如，产生 CNS 效应的钙调神经磷酸酶抑制剂)用于治疗急性病症时，也可以采用单剂量的减轻或消除钙调神经磷酸酶抑制剂副作用的物质。

在一些实施方式中，减轻或消除某物质和/或钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用的物质以多个剂量施用。给药(dosing)可以是大致每天一次、两次、三次、四次、五次、六次或超过六次。给药可以是大致一月一次、每两周一次、一周一次或者隔天一次。在一种实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂是他克莫司。在另一种实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂和转运蛋白激活剂大约每天一次至大约每天六次一起施用。在另一种实施方式中，钙调神经磷酸酶抑制剂和转运蛋白激活剂的施用持续少于大约 7 天。在再另一实施方式中，施用持续超过大约 6 天、10 天、14 天、28 天、两个月、六个月或一年。

在某些情况中，实行和维持必要长时间的持续给药，例如对于器官移植病人。

本发明的物质的施用可以持续必要长的时间。在一些实施方式中，本发明的物质施用超过 1、2、3、4、5、6、7、14 或 28 天。在一些实施方式中，本发明的物质施用少于 28、14、7、6、5、4、3、2 或 1 天。在一些实施方式中，本发明的物质在持续进行的基础上长期施用于，例如慢性作用的治疗。

有效量的转运蛋白调节剂和有效量的钙调神经磷酸酶抑制剂可以通过具有类似效用的物质的可接受的施用方式中的任一种以单剂量或多剂量施用，施用方式包括直肠、口腔、鼻腔内和透皮途径、通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌肉内、皮下、口服、局部、作为吸入剂、或者经由注入或涂覆装置，如支架、或者例如，动脉插入柱状聚合物。

BTB 转运蛋白调节剂和钙调神经磷酸酶抑制剂可以以本文中描述的剂量施用(参见，例如组合物部分)。钙调神经磷酸酶抑制剂的剂量范围是本领域中已知的。本领域中还知道，由于钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司)药代动力学的个体间差异，为达到最佳治疗效果有必要使给药方案个性化。BTB 转运调节剂的给药方案可以通过常规试验确定。对于类黄酮，例如槲皮黄素，典型的日剂量范围是，例如大约 1-5000 mg、或大约 1-3000 mg、或大约 1-2000 mg、或大约 1-1000 mg、或大约 1-500 mg、或大约 1-100 mg、或大约 10-5000 mg、或大约 10-3000 mg、或大约 10-2000 mg、或大约 10-1000 mg、或大约 10-500 mg、或大约 10-200 mg、或大约 10-100 mg、或大约 20-2000 mg、或大约 20-1500 mg、或大约 20-1000 mg、或大约 20-500 mg、或大约 20-100 mg、或大约 50-5000 mg、或大约 50-4000 mg、或大约 50-3000 mg、或大约 50-2000 mg、或大约 50-1000 mg、或大约 50-500 mg、或大约 50-100 mg、或大约 100-5000 mg、或大约 100-4000 mg、或大约 100-3000 mg、或大约 100-2000 mg、或大约 100-1000 mg、或大约 100-500 mg。在一些实施方式中，槲皮黄素的日剂量是大约 100、

200、300、400、500、600、700、800、900 或 1000 mg。在一些实施方式中，槲皮黄素的日剂量是 100 mg。在一些实施方式中，槲皮黄素的日剂量是 500 mg。在一些实施方式中，槲皮黄素的日剂量是 1000 mg。日剂量可以以单剂量或多剂量施用。例如，在一些实施方式中 BTB 转运调节剂每日三次施用 500 mg 的口服剂量。在一些实施方式中 BTB 转运调节剂每日三次施用 150 mg 的 i.v. 剂量。槲皮黄素的日剂量可以以与钙调神经磷酸酶抑制剂相同的组合物或独立的组合物施用。在一些实施方式中，BTB 转运蛋白调节剂在治疗药物之前 30 分钟进入血流。这可以通过独立于钙调神经磷酸酶抑制剂施用 BTB 转运蛋白调节剂或通过施用在配制成使得 BTB 转运蛋白调节剂在钙调神经磷酸酶抑制剂之前到达血流的同一组合物中的 BTBB 转运蛋白调节剂和钙调神经磷酸酶抑制剂而实现。日剂量范围可能取决于类黄酮的形式，例如连接到类黄酮上的碳水化合物部分，和/或如本文中所述的与类黄酮施用相关的因素。例如槲皮黄素的血清半衰期为大约 19-25 小时，所以单剂量精确度不是关键的。

当 BTB 转运调节剂(例如，类黄酮如槲皮黄素)以包含一种或多种钙调神经磷酸酶抑制剂的组合物施用，且钙调神经磷酸酶抑制剂具有比 BTB 转运调节剂更短的半衰期时，钙调神经磷酸酶抑制剂和 BTB 转运调节剂的单位剂量形式可以相应地进行调整。因此，例如，如果槲皮黄素以另外包含例如钙调神经磷酸酶抑制剂的组合物的形式给予，则典型的单位剂量形式是，例如 50 mg 钙调神经磷酸酶抑制剂/100 mg 槲皮黄素或者 50 mg 钙调神经磷酸酶抑制剂/500 mg 槲皮黄素。参见，例如组合物部分。

当作为 BTB 转运调节剂靶标的 BTB 转运蛋白存在于钙调神经磷酸酶抑制剂发挥其治疗效果的细胞上时，BTB 转运调节剂的单位剂量形式可以进行调整以使得在治疗效果没有实质下降的情况下减轻钙调神经磷酸酶抑制剂的副作用。

实施例

实施例 1: 槲皮黄素(Q)和他克莫司对移植病人的效果的人体研究

可以进行口服槲皮黄素(Q)对他克莫司 CNS 效应的作用的经验试验。入组标准包括已经接受了肝、肾和心脏移植,且在他克莫司治疗下表现出神经毒性事件(如癫痫、震颤、头痛和视觉异常)的病人。优选地,这些病人没有在先的移植或与他克莫司相关的 CNS 效应的既往病史。下面的表中提供了他克莫司的示范给药方案。

组	他克莫司途径 (剂量)
肾移植	IV (0.02 mg/kg/12hr)
	口服 (0.3 mg/kg/天)
肝移植	IV (0.05 mg/kg/12hr)
	口服 (0.3 mg/kg/天)
心脏移植	IV (0.01 mg/kg/天)
	口服 (0.15 mg/kg/天)

由于他克莫司药代动力学的个体间差异,为达到最佳治疗效果有必要使给药方案个性化。每日调整他克莫司的剂量以在头两周和后续的两周分别获得 15-20 和大约 10 ng/mL 的谷浓度。在早晨给药之前采集血样以测量浓度。他克莫司全血浓度使用本领域中已知的微粒酶免疫分析法(microparticle enzyme immunoassay method)进行测量。

每胶囊配制 100-500 mg 的 Q 并提供给所有对象。在某些试验中,还配制安慰剂胶囊。对象被指示完成 7 天的每日日志并继续其基础治疗和日常活动。在大概第 7 天,要求他们开始每天两次 2 粒 Q (200-1000 mg)胶囊(总的 Q 日剂量 400-2000mg)或者等剂量的安慰剂的给药,优选采用双盲的方式(如果使用安慰剂)。然后完成 7 天的日志。个人的日志包括在之前的 24 小时内的睡眠干扰评级、注意力和

其它总体 CNS 症状, 以及他克莫司的特异性 CNS 症状, 如癫痫、震颤、头痛和视觉异常。对象被指示, 在没有向研究者说明的情况下不应当改变伴随的药物治疗。对象被告知, 每天或隔天会进行接触以评估试验中的进展和与 Q 的加入相关的任何副作用。在试验结束时, 与病人进行面谈。要求他们就对于该研究治疗的满意度(-2-+2)和该研究治疗调节他克莫司的 CNS 效应的能力进行评分。如果研究使用了安慰剂和盲试方式, 则开盲并进行 Q 与安慰剂的统计对比。

实施例 2: 槲皮黄素(Q)和他克莫司对特应性皮炎病人的效果的人体研究

可以进行口服槲皮黄素(Q)对他克莫司 CNS 效应的作用的经验试验。入组标准包括患有特应性皮炎且在 PROTOPIC 软膏(他克莫司)治疗下, 并且表现出神经毒性事件(如癫痫、震颤、视觉异常等...)的病人。病人可以每天两次向染病的皮肤涂覆 PROTOPIC 软膏 0.03% 或 PROTOPIC 软膏 0.01%。

每胶囊配制 100-500 mg 的 Q 并提供给所有对象。在某些试验中, 还配制安慰剂胶囊。对象被指示完成 7 天的每日日志并继续其基础治疗和日常活动。在大概第 7 天, 要求他们开始每天两次 2 粒 Q (200-1000 mg)胶囊(总的 Q 日剂量 200-2000mg)或者等剂量的安慰剂的给药, 优选采用双盲的方式(如果使用安慰剂)。然后完成 7 天的日志。个人的日志包括在之前的 24 小时内的睡眠干扰评级、注意力和其它总体 CNS 症状, 以及他克莫司的特异性 CNS 症状, 如癫痫、震颤、头痛和视觉异常。对象被指示, 在没有向研究者说明的情况下不应当改变伴随的药物治疗。对象被告知, 每天或隔天会进行接触以评估试验中的进展和与 Q 的加入相关的任何副作用。在试验结束时, 与病人进行面谈。要求他们就对于该研究治疗的满意度(-2-+2)和其调节他克莫司的 CNS 效应的能力进行评分。如果研究使用了安慰剂和盲试方式, 则开盲并进行 Q 与安慰剂的统计对比。

实施例 3: BTB 转运蛋白激活剂提高他克莫司的效力

动物: 从 Charles River 实验室获得 8-9 周龄的 Lewis 和 Brown Norway 雄性大鼠。动物护理和喂养的一般程序参照国家研究委员会(NRC)的实验动物护理和使用指导(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) (1996)和编入 9 CFR Part 3, 1991 中的动物福利标准(Animal Welfare Standards)。

处理: 如下表中所描述的, 在以 1 mg/kg 浓度单次 i.v.注射他克莫司之前 30 分钟, Lewis 大鼠用不同的单剂量 LNS 0694 i.p.处理。

组	LNS 0694™(BTB 转运蛋白激活剂)处理 (IP)	FK506 处理 (IV)
1	基线 (未处理对照)	-----
2	50 mg/kg	1 mg/kg
3	150 mg/kg	1 mg/kg
4	300 mg/kg	1 mg/kg
5	-----	1 mg/kg

剂量计算(mg/kg)是基于在处理日测量的个体体重。

在施用 FK 506 后 4 小时收集脾以用于体外混合淋巴细胞反应 (MLR)和 Con A 分析。除了处理过的 Lewis 大鼠外, 从 5 只 Brown Norway 大鼠(未处理)收集用于体外分析的脾。

混合淋巴细胞反应: 进行测试的各大鼠(LEW, 响应者)的脾单细胞悬液用 Dounce 匀浆器和洗涤培养基制备。细胞悬液耗尽红细胞(用 NH₄CL/Tris 缓冲液处理)并在重悬于完全培养基(CM; RPMI 1640, 具有 5%热灭活(56℃, 30 分钟)正常大鼠血清(来自 Lewis 大鼠), 2 mM GlutaMAX, 100 U/ml 青霉素和 100 µg/ml 链霉素混合物, 及 55 µM 2-巯基乙醇)之前用洗涤培养基洗涤两次。来自五只 Brown Norway 大鼠(BN, 刺激者)的脾细胞单细胞悬液采用相同的方法制备。汇集 BN 脾细胞并在使用前用 1500-2000 拉德(铯源)照射。

不同数目的响应细胞与恒定数目的刺激细胞(105)在 96 孔、U-底细胞培养板中混合以得到 200 µl CM 中 10:1、5:1、1:1 和 0.5:1 的

最终响应细胞:刺激细胞(R:S)比率。各细胞悬液的对照孔在培养基中包含单独的 10^5 响应细胞和单独的 10^5 汇集的照射刺激细胞(单独的孔)。对于阳性增殖反应,各响应细胞(10^5)用 $2.5 \mu\text{g/ml}$ Con A 处理。

培养物在 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 下在 $5 \pm 1\%$ CO_2 湿润空气中孵育 72 ± 2 小时。各孔在自动收获和用液闪计数仪进行分析之前用 $1 \mu\text{Ci}$ 氚化胸腺嘧啶脉冲处理(pulsed) 18 ± 2 小时。

MLR 分析的结果 [按每分钟计数(CPM)计的胸腺嘧啶掺入量] 表示为平均值 $\pm$ SD。结果如图 4-7 中所示。

结果: BTB 转运蛋白激活剂对 FK 506 的脾细胞增殖抑制作用的作用通过以三种不同比率混合 LEW(响应细胞)和异基因的 BN(刺激细胞)来评估。如图 4-6 中所示,未处理 LEW(响应细胞)的增殖随 R:S 比的增大而增加(图 4-6)。如所预想的,FK 506 抑制 MLR。FK 506 在较低 R:S 比率下表现出较强的抑制作用(参见图 4 和 5)。LNS 0694 以剂量依赖的方式增强 FK 506 的抑制作用。如图 7 中所示,在 LEW(响应细胞)用 Con A 激活时,LNS 0694 也增强 FK 506 的抑制作用。

这些结果表明,当与 BTB 转运蛋白调节剂结合时,FK 506 的效力得到提高。

实施例 4: BTB 转运蛋白不影响他克莫司诱导的体外 T 细胞抑制

动物: 从 Charles River 实验室获得 8-9 周龄的 Lewis 和 Brown Norway 雄性大鼠。动物护理和喂养的一般程序参照国家研究委员会(NRC)的实验动物护理和使用指导(1996)和编入 9 CFR Part 3, 1991 中的动物福利标准。

收集脾以用于体外 Con A 和 LPS 分析的脾。

结果: 图 8 和 9 分别显示了槲皮黄素和他克莫司在高细胞浓度(1.6×10^6 细胞/孔)和低细胞浓度(8×10^5 细胞/孔)下对小鼠脾细胞的 Con A 应答的影响。如所预想的,他克莫司在高和低细胞浓度的培养中以剂量依赖的方式抑制 Con A 诱导的增殖。槲皮黄素在高和低

细胞浓度下对 Con A 的细胞应答没有明显影响。

图 10 和 11 分别显示槲皮黄素和他克莫司在高细胞浓度(1.6×10^6 细胞/孔)和低细胞浓度(8×10^5 细胞/孔)下对小鼠脾细胞的 LPS 应答的影响。与 Con A 分析类似,他克莫司在高和低细胞浓度下以剂量依赖的方式抑制 LPS 诱导的增殖。槲皮黄素在高和低细胞浓度下对 LPS 的细胞应答没有明显影响。

图 12 和 13 分别显示在高细胞浓度(1.6×10^6 细胞/孔)和低细胞浓度(8×10^5 细胞/孔)下溶剂处理对促细胞分裂剂应答的效应。图 12 和 13 显示对于促细胞分裂剂,在无溶剂和 DMSO 或 Captisol(多阴离子 β -环糊精)溶剂之间没有显著差异。

在高细胞浓度(图 14)和低细胞浓度(图 15)下,脾细胞在存在溶剂、他克莫司、槲皮黄素或两种不同浓度的他克莫司($10^{-8.2}$ 和 $10^{-8.5}$ M)和剂量加大的槲皮黄素的情况下用 Con A 处理。图 16 显示在用他克莫司处理的培养物和用他克莫司和槲皮黄素处理的培养物之间没有显著差异。槲皮黄素在任一他克莫司下不影响他克莫司诱导的体外细胞抑制。在用于槲皮黄素的不同浓度下槲皮黄素对他克莫司诱导的体外细胞抑制的作用之间没有显著差异。在具有低细胞浓度的培养中观察到相同的结果(图 15)。

将这些结果结合起来表明,槲皮黄素不改变他克莫司对细胞的作用。

实施例 5: BTB 转运蛋白调节剂提高他克莫司的外周生物利用度和降低他克莫司的分布容积

动物: 从 Charles River 实验室获得 8-9 周龄的 Lewis 和 Brown Norway 雄性大鼠。动物护理和喂养的一般程序参照国家研究委员会(NRC)的实验动物护理和使用指导(1996)和编入 9 CFR Part 3, 1991 中的动物福利标准。

处理: Lewis 大鼠如实施例 3 中所述进行处理。每组 3 只 Lewis 大鼠的小组用于在如下表中所描述的各时间点(组 2-5)进行血液采

样。

参数:	药代动力学组(n = 9)		
	3 只大鼠/组	3 只大鼠/组	3 只大鼠/组
药代动力学 (全血药物水平)	5 min 1 hr 2 hr	15 min 4 hr 6 hr	30 min 8 hr 24 hr
血液-组织屏障的渗透性 (脑药物水平)	2 hr	--	--

在 FK 506 处理后 2 小时从每组 3 只大鼠的一个小组获取脑。

血浆血液样品收集: 全血在 60:40 CO₂:O₂ 麻醉下从后眼窝窦 (retro-orbital sinus) 采集, 使用 EDTA 作为抗凝剂。在 9 个时间点进行样品采集: FK 506 施用后 5、15 和 30 分钟, 及 1、2、4、6、8 和 24 小时。从每组(组 2-5)的各大鼠采集三份样品。头两份样品在麻醉下采集, 在样品采集后动物恢复知觉并保留直至下次采集时间。第三份/最后一份样品也在麻醉下采集, 但动物在麻醉恢复前处死。

具有 EDTA 抗凝剂的全血从 3 只未处理大鼠采集并冷冻储存在 -80°C (± 10°C)。这些样品用作基线 PK 样品。在研究开始前大约 4 天采集另外的血样用于方法开发。

具有 EDTA 抗凝剂的全血样品从 4 只大鼠采集(至总量 ≥ 25ml), 在冰(wet ice)上储存并送给 PK 部门进行方法开发。紧接着血液采集之后, 从这些大鼠中的 3 只采集脑。

没有抗凝剂的全血样品从不同组的 2 只大鼠采集并进行处理以获得总量 ≥ 7 ml 的血清。血清样品储存在冰上并按照如下所述进行处理。样品体积是 500 µl。

全血样品在采集后置于干冰上并冷冻储存在 -80°C (± 10°C) 直至用于分析。

采集的全血样品中的药物水平使用开发用于检测母体药物 (parent drug) 水平的生物分析方法确定。

结果显示于图 16 和 17 中。

结果: FK 506 的药代动力学参数在 1 mg/kg i.v. 单独施用或与不

同剂量的 LNS 0694 i.p.结合施用后在雄性 Lewis 大鼠中确定(参见图 16)。

图 17 显示了在 1 mg/kg i.v.单独施用或与不同剂量的 LNS 0694 i.p.结合施用后不同时间点的 FK 506 血浆浓度。

图 16 和 17 中的结果证明, LS 0694 以剂量依赖的方式提高了 FK 506 的外周生物利用度。

实施例 6: BTB 转运蛋白调节剂提高他克莫司的外周生物利用度和降低他克莫司的分布容积

动物: 可以使用 8-9 周龄的大鼠, 如 Lewis 和 Brown Norway 雄性大鼠。动物护理和喂养的一般程序参照国家研究委员会(NRC)的实验动物护理和使用指导(1996)和编入 9 CFR Part 3, 1991 中的动物福利标准。

处理: 大鼠用 FK 506 (i.v.)和两个不同浓度(500 mg/kg 或 200 mg/kg)的槲皮黄素(i.p.)处理。每组 3 只 Lewis 大鼠的小组用于在如下表中所描述的各时间点(组 2-5)进行血样采集。

参数:	药代动力学组(n = 9)		
	3 只大鼠/组	3 只大鼠/组	3 只大鼠/组
药代动力学 (全血药物水平)	5 min 1 hr 2 hr	15 min 4 hr 6 hr	30 min 8 hr 24 hr
肝、胰、肾、肠的浓度	2 hr	--	--

在 FK 506 处理后 2 小时从每组 3 只大鼠的一个小组获取肝、胰、肾和肠。

血浆血液样品收集: 全血在 60:40 CO₂:O₂ 麻醉下从后眼窝窦采集, 使用 EDTA 作为抗凝剂。在 9 个时间点进行样品采集: FK 506 施用后 5、15 和 30 分钟, 及 1、2、4、6、8 和 24 小时。从每组(组 2-5)的各大鼠采集三份样品。头两份样品在麻醉下采集, 在样品采集后动物恢复知觉并保留直至下次采集时间。第三份/最后一份样品也

在麻醉下采集，但动物在麻醉恢复前处死。

具有 EDTA 抗凝剂的全血从 3 只未处理大鼠采集并冷冻储存在 $-80^{\circ}\text{C} (\pm 10^{\circ}\text{C})$ 。这些样品可以用作基线 PK 样品。在研究开始前大约 4 天采集另外的血样用于方法开发。

具有 EDTA 抗凝剂的全血样品从 4 只大鼠采集(至总量 $\geq 25\text{ml}$)，在冰上储存并送给 PK 部门进行方法开发。紧接着血液采集之后，从这些大鼠中的 3 只采集器官。

没有抗凝剂的全血样品从不同组的 2 只大鼠采集并进行处理以获得总量 $\geq 7\text{ ml}$ 的血清。血清样品储存在冰上并按照如下所述进行处理。样品体积是 $500\text{ }\mu\text{l}$ 。

全血样品在采集后置于干冰上并冷冻储存在 $-80^{\circ}\text{C} (\pm 10^{\circ}\text{C})$ 直至用于分析。

采集的样品中的药物水平使用本领域中已知的开发用于检测母体药物水平的生物分析方法确定。

结果显示于图 18、19 和 20 中。

结果：图 18 显示，当与对照组相比时，计算的 AUC (0-无穷大) 在不同剂量的槲皮黄素 i.p.施用后以剂量依赖的方式增加。图 19 表明了较高 200 mg/kg 槲皮黄素剂量下的相互作用，包括 V_d 、AUC、 C_{max} 和清除率的变化。在该较高的槲皮黄素浓度下， C_{max} 和 AUC 增大而 V_d 和清除率减小。图 20 显示 i.v.单独施用或与不同剂量的槲皮黄素 i.p.结合施用后不同时间点的 FK 506 全血浓度。图 18、19 和 20 中的结果证明槲皮黄素以剂量依赖的方式提高 FK 506 的外周生物利用度。

尽管本文中显示和描述了本发明的优选实施方式，本领域技术人员很清楚，这些实施方式只是以举例的方式给出。本领域技术人员现在可以想到许多不脱离本发明的范围的变化、修改和替换。应当理解，本文中描述的本发明实施方式的各种替代方式可以用于实施本发明。下面的权利要求限定本发明的范围且这些权利要求范围内的方法和结构及它们的等同物被本发明的范围覆盖。

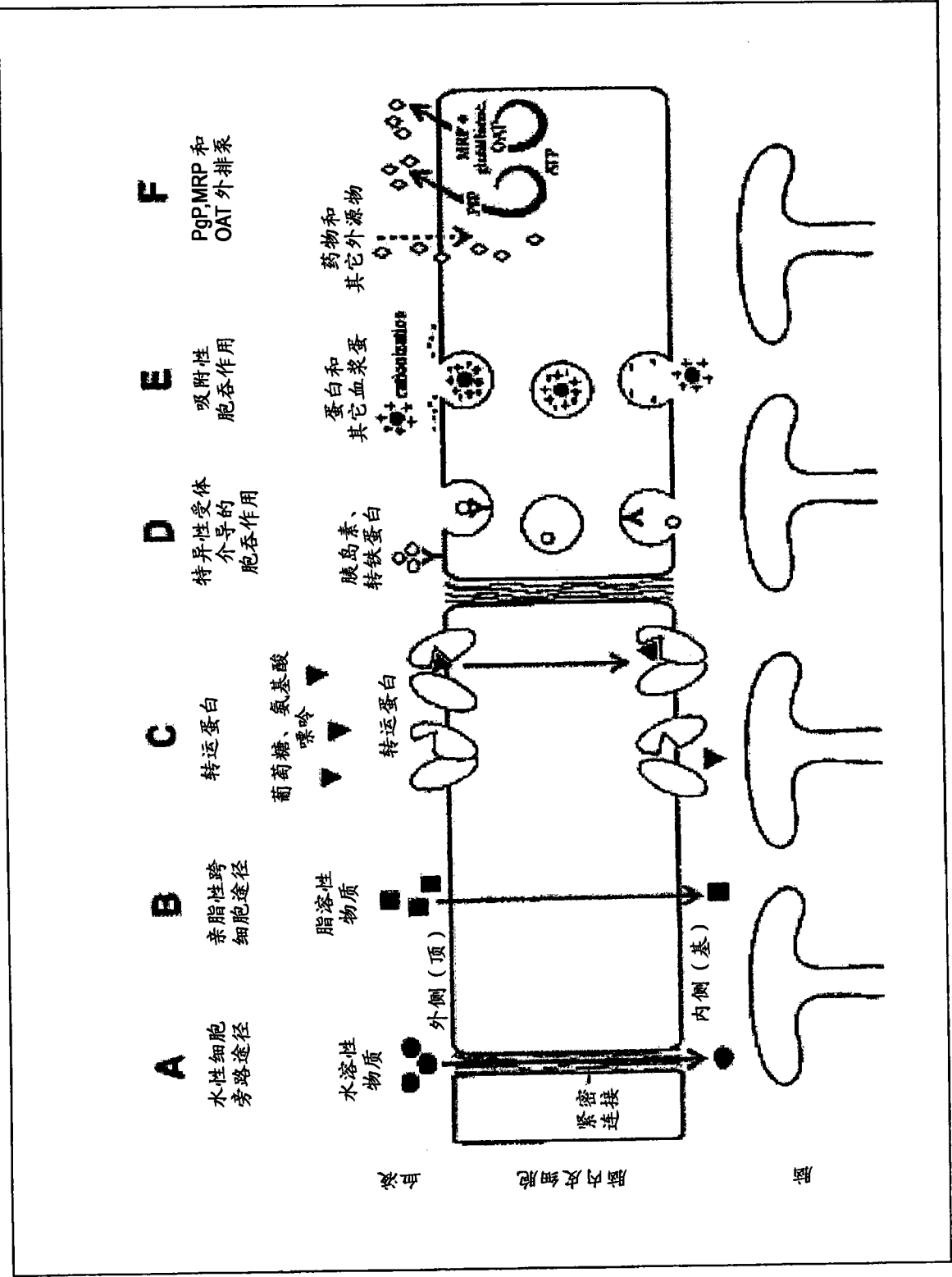


图 2

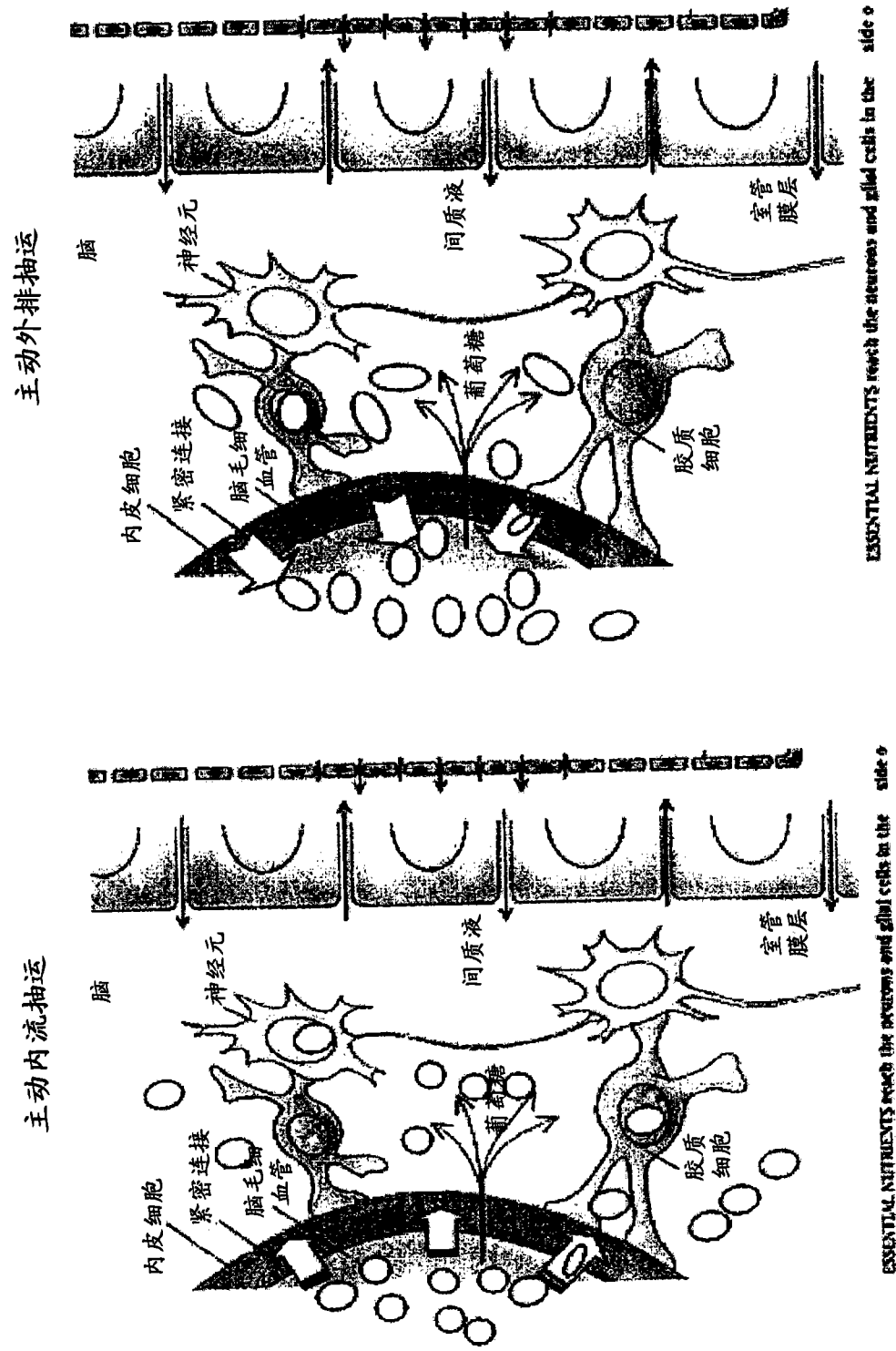


图 3

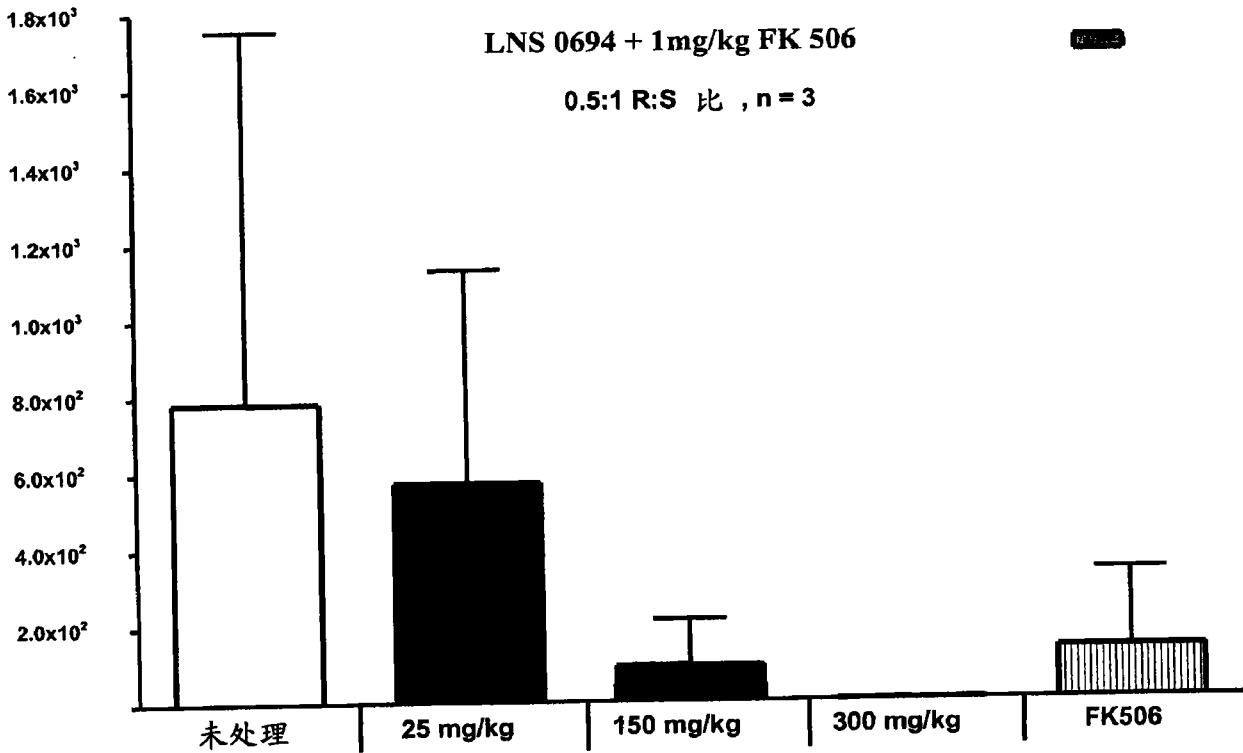


图 4

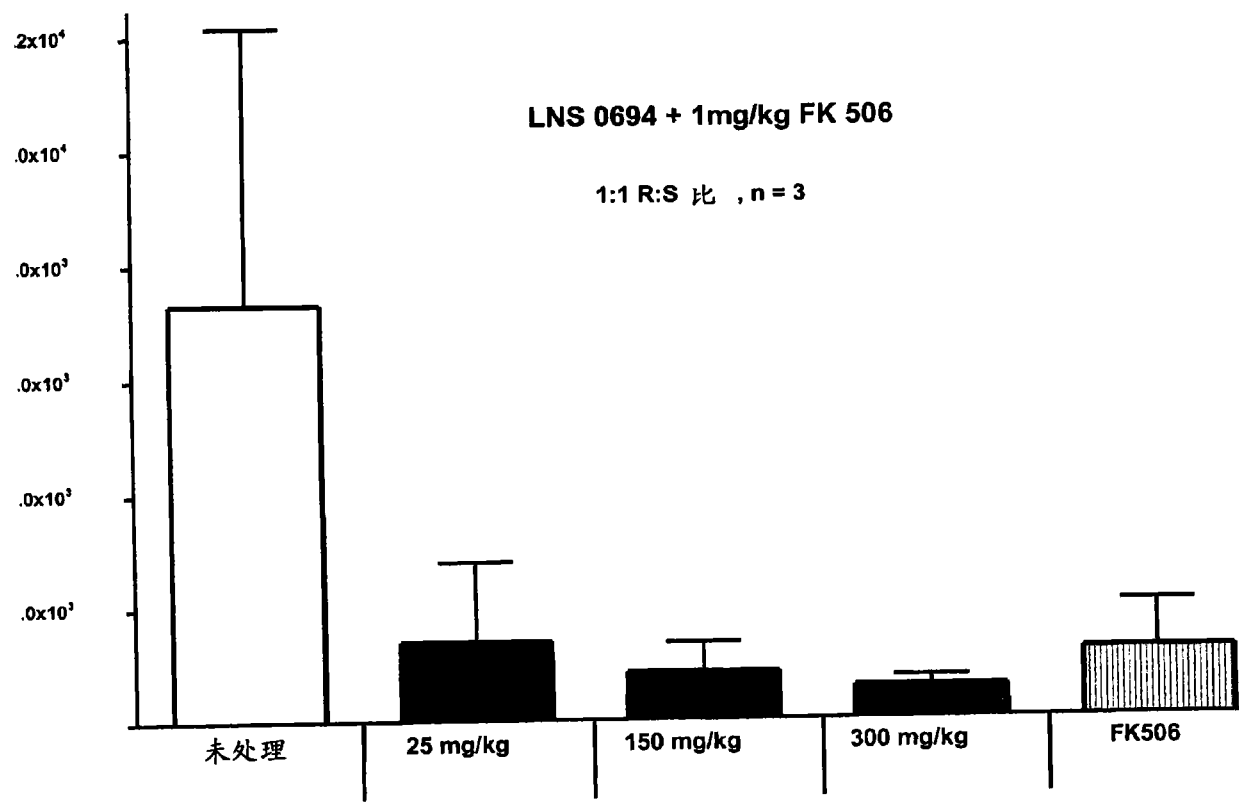


图 5

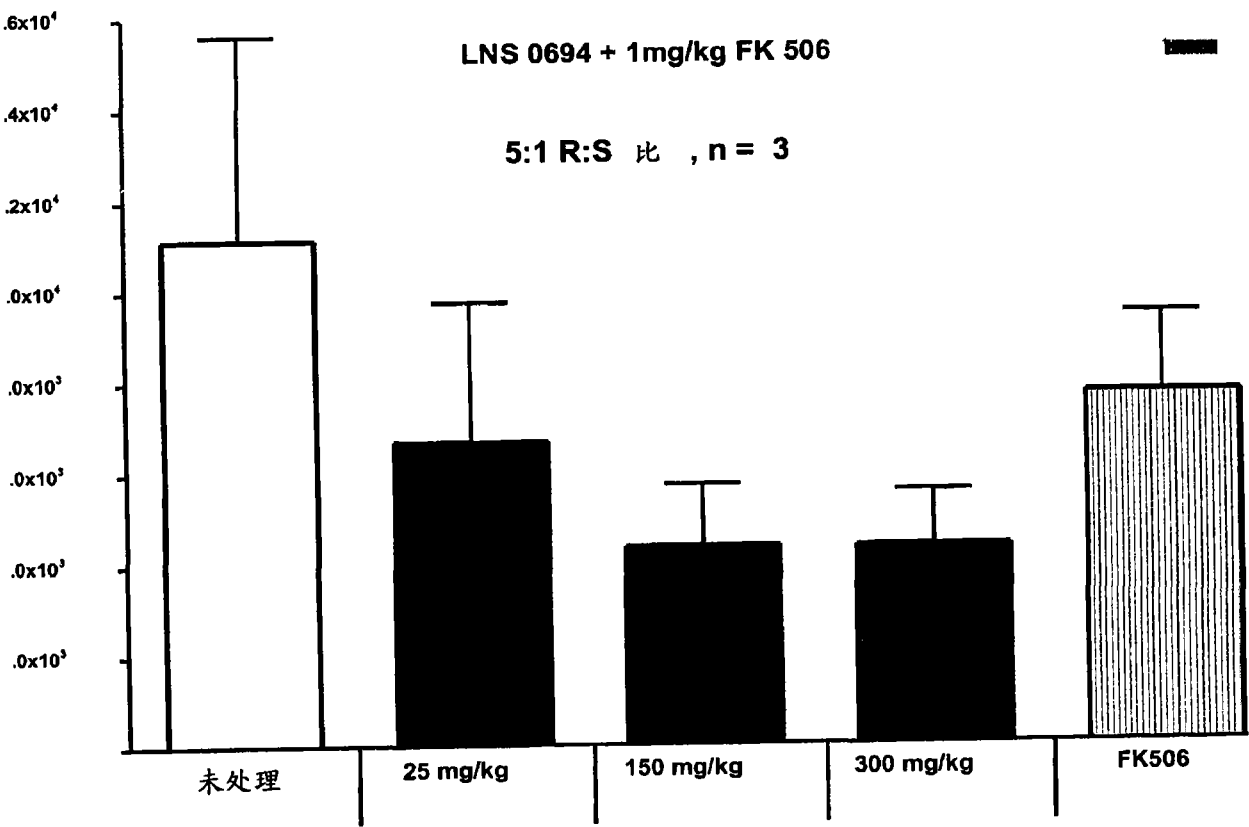


图 6

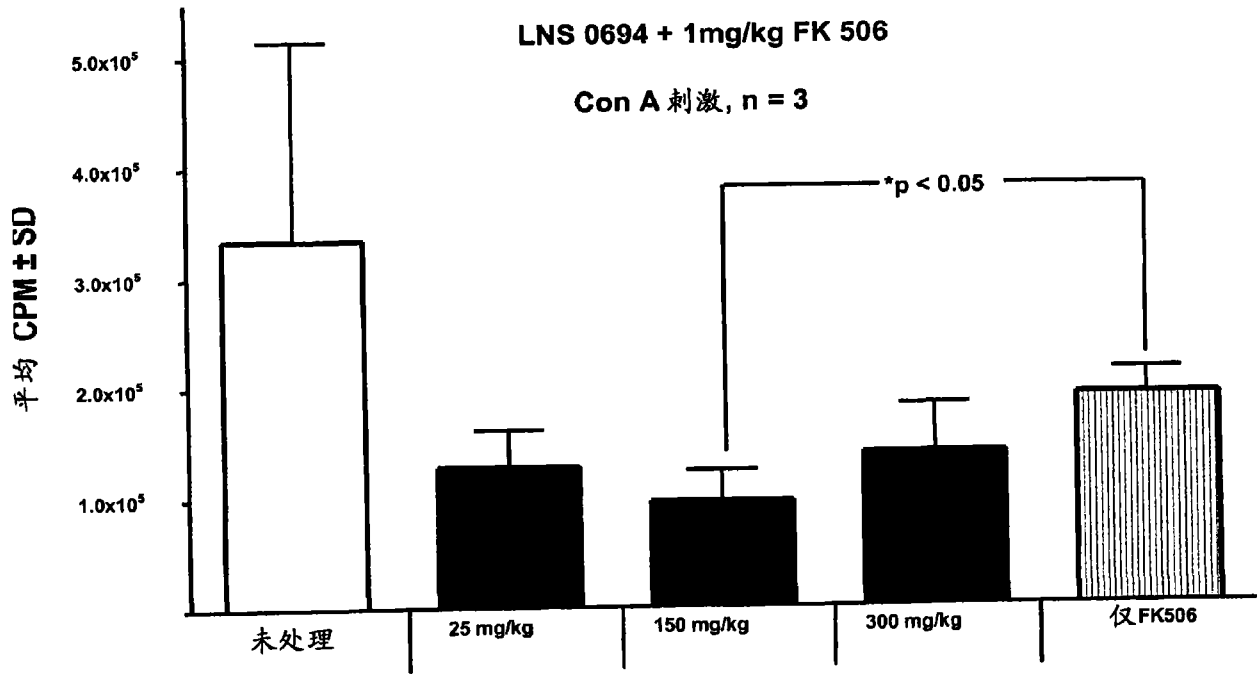
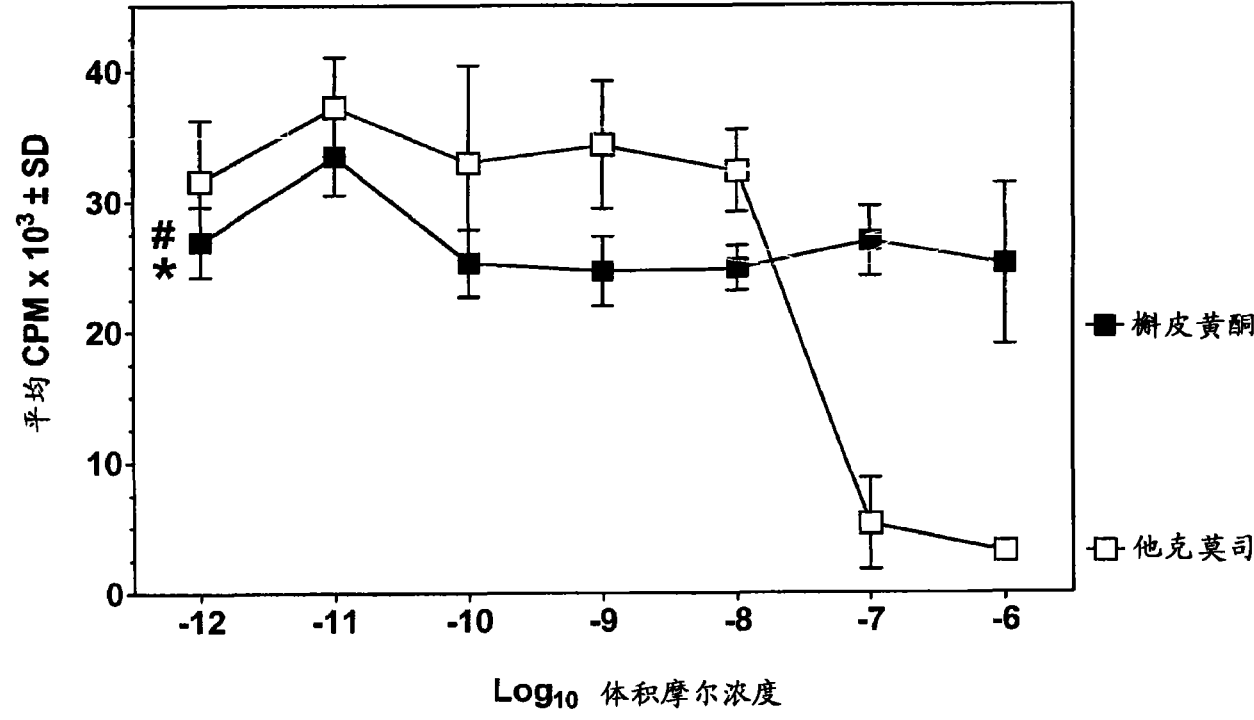


图 7



仅具有 Captisol 载体的 CoA 反应 (槲皮黄酮)
* 仅具有 DMSO 载体的 CoA 反应 (他克莫司)

图 8

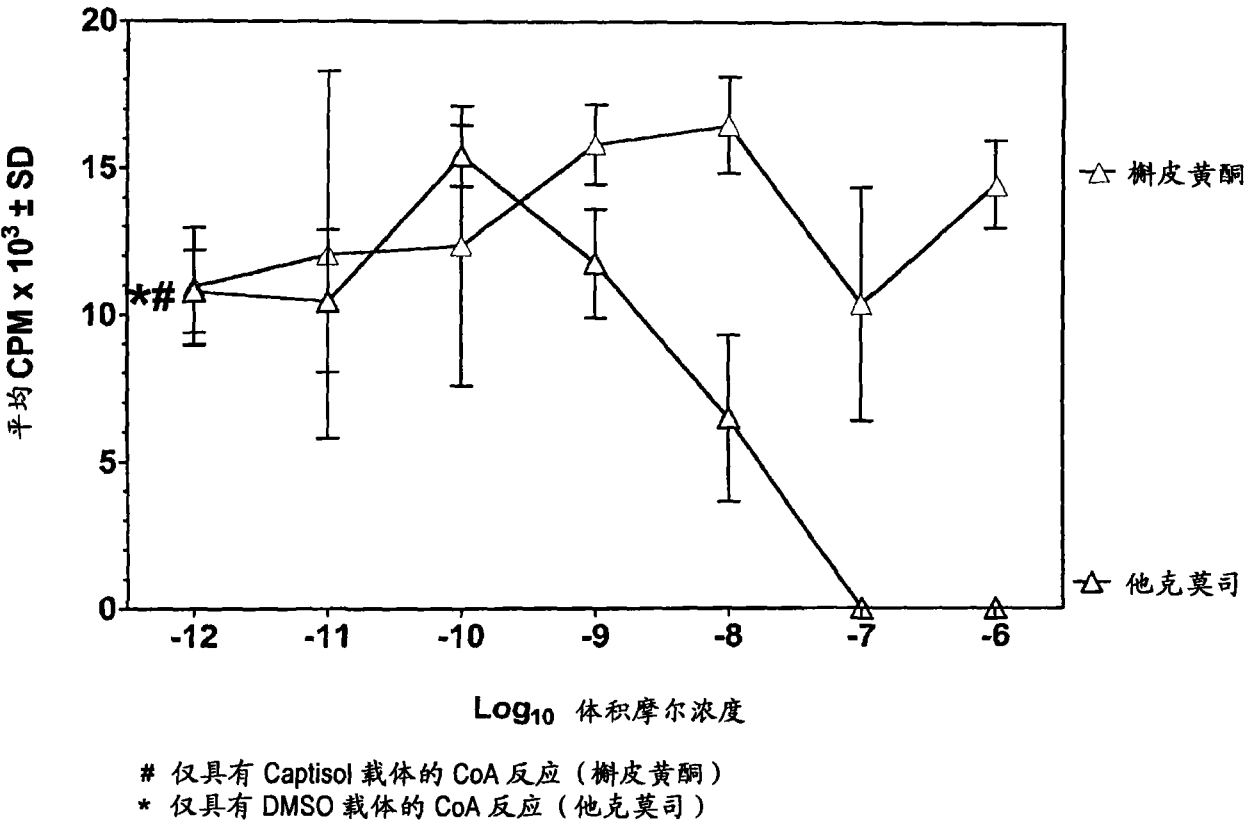
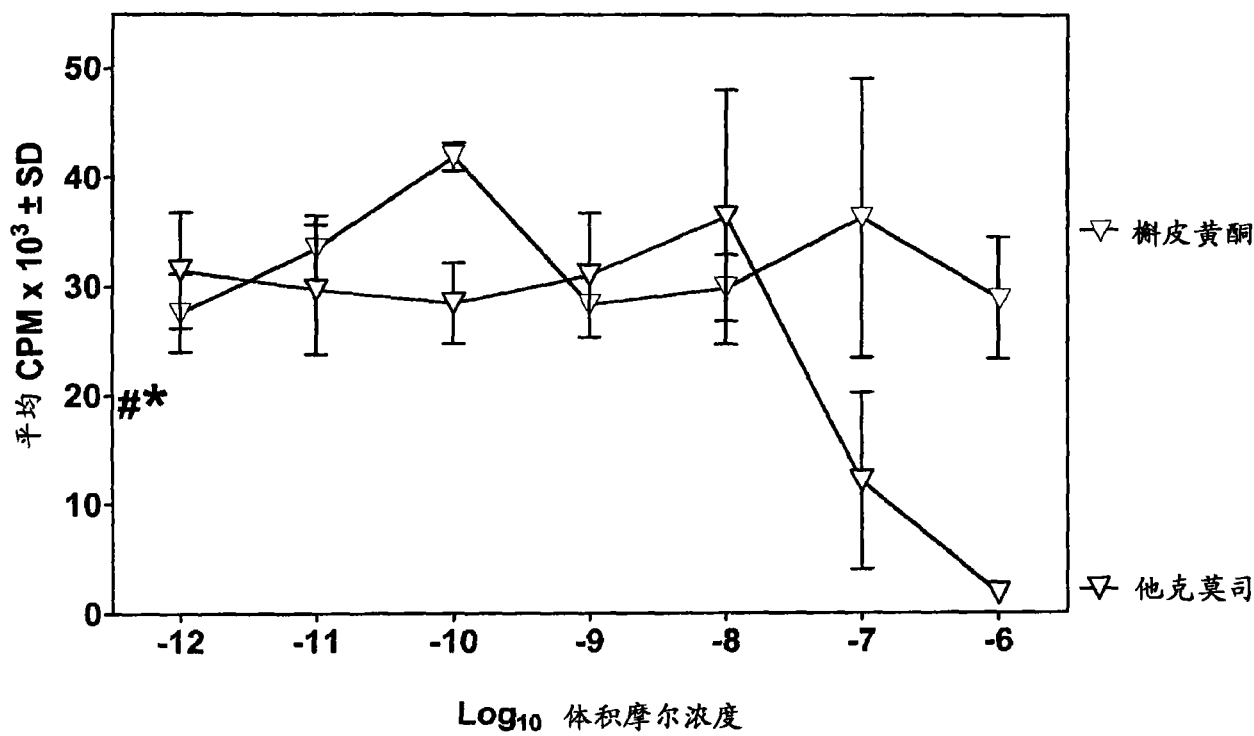


图 9



仅具有 Captisol 载体的 CoA 反应 (槲皮黄酮)
* 仅具有 DMSO 载体的 CoA 反应 (他克莫司)

图 10

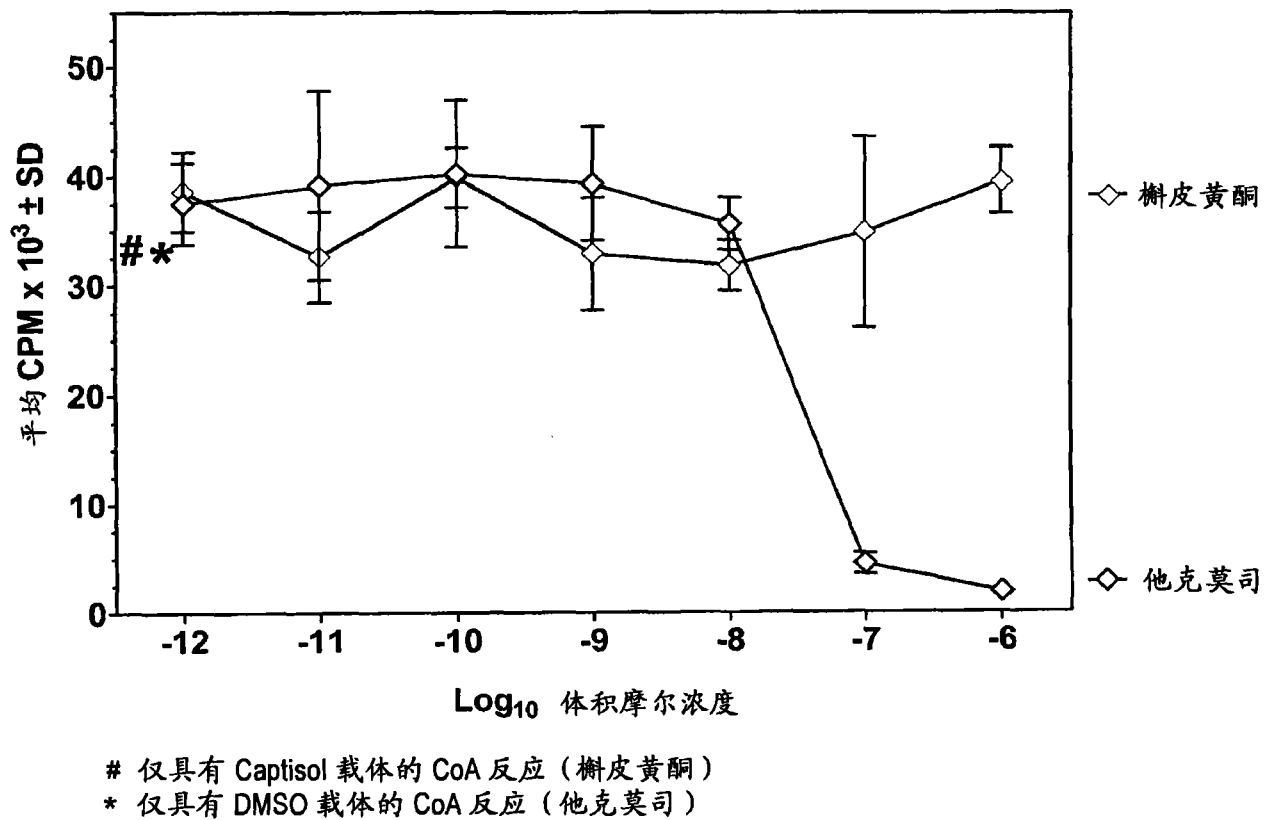


图 11

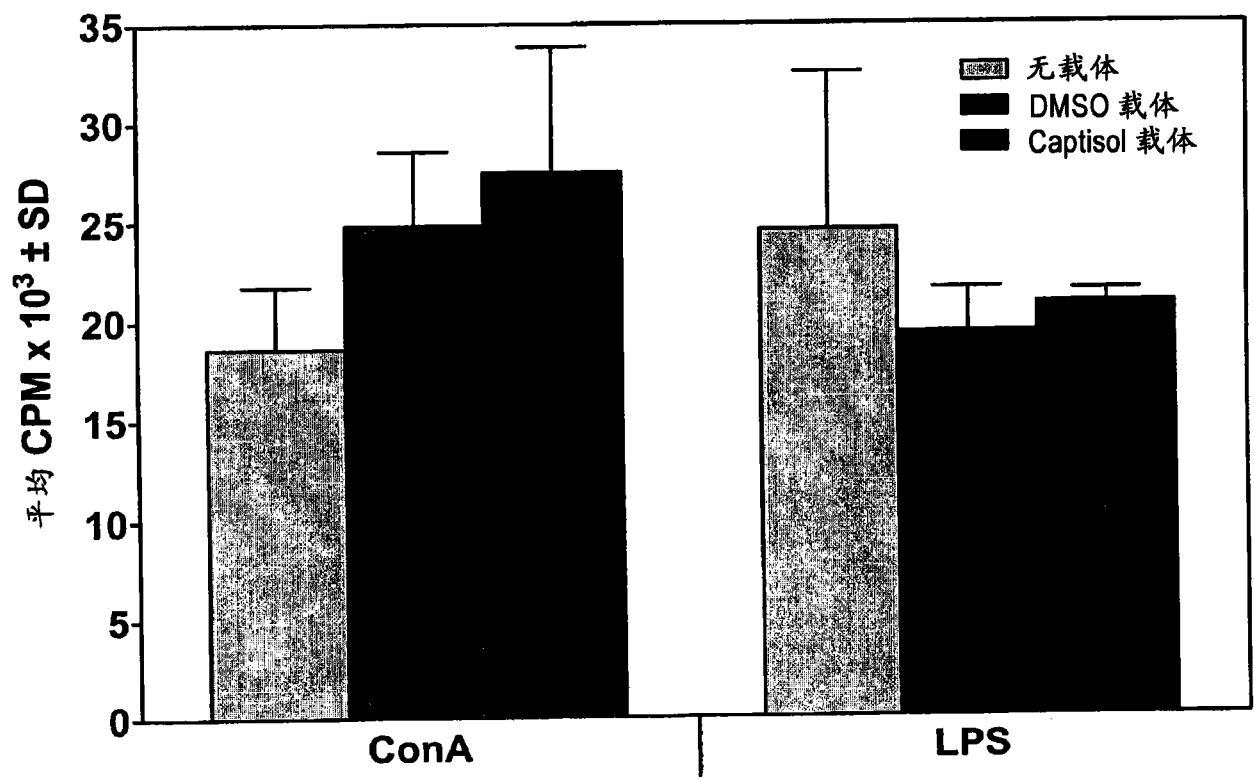


图 12

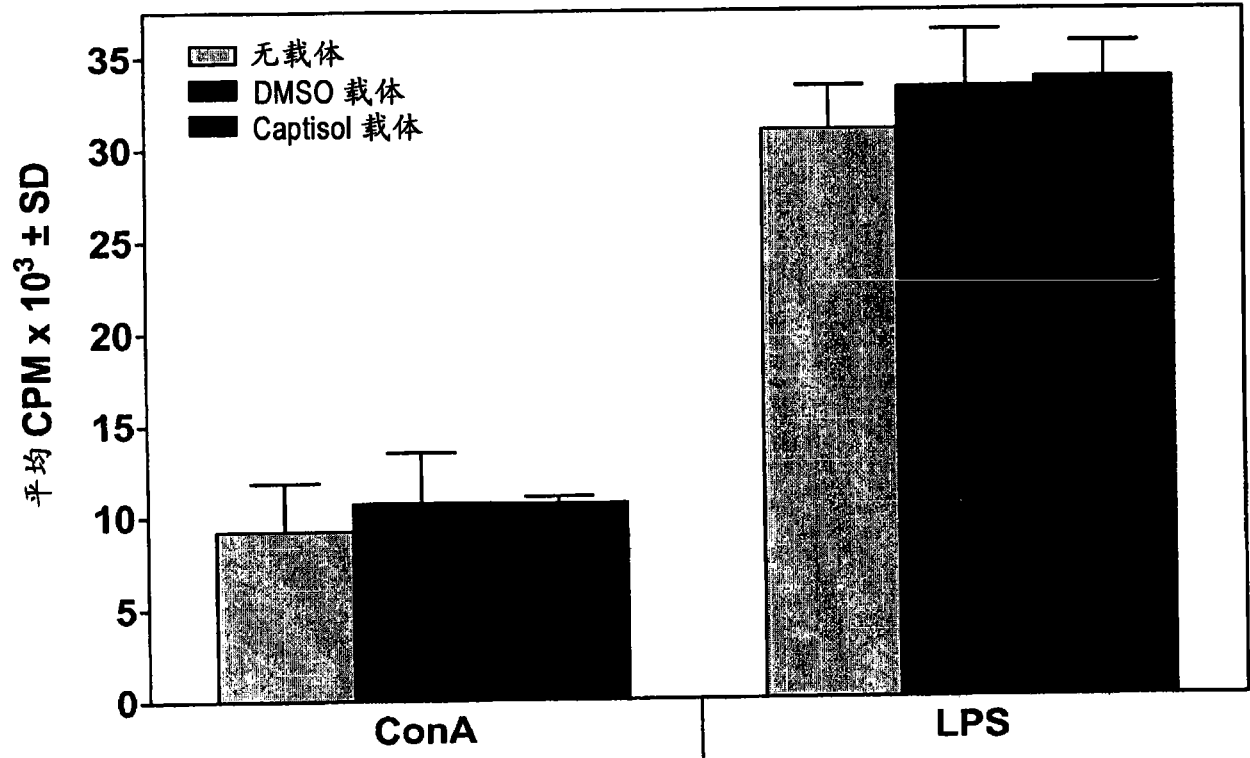


图 13

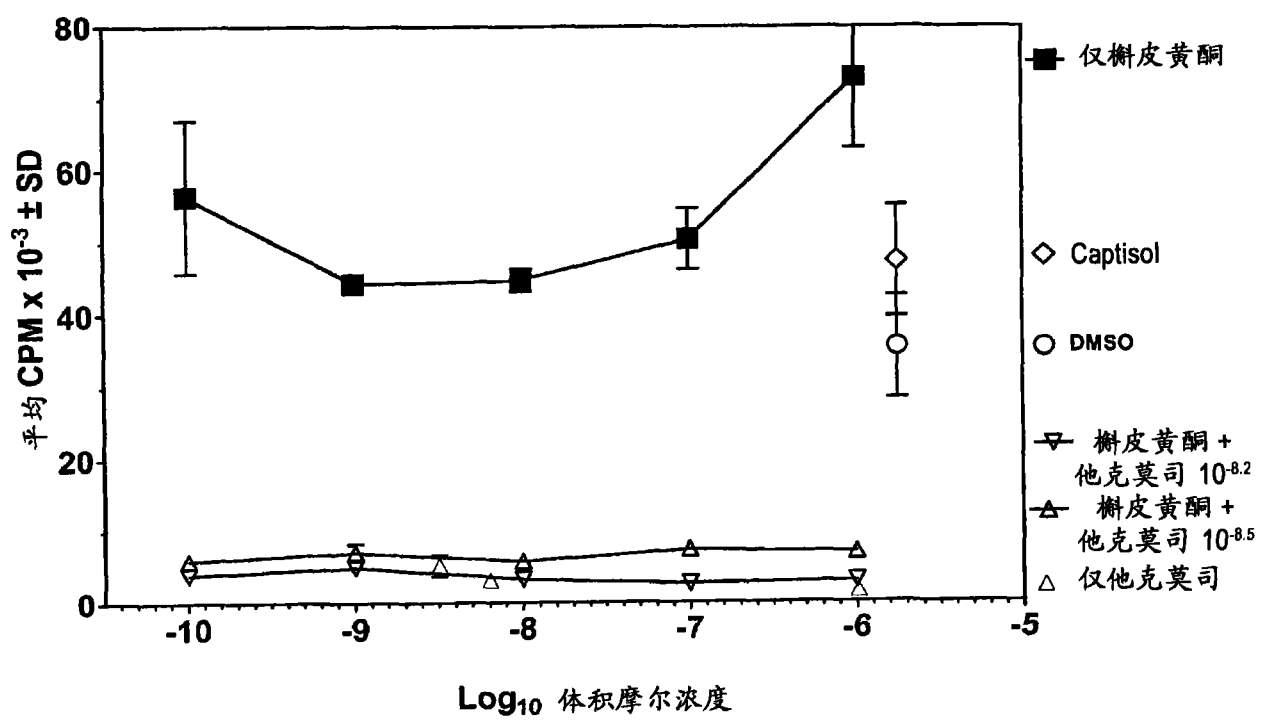


图 14

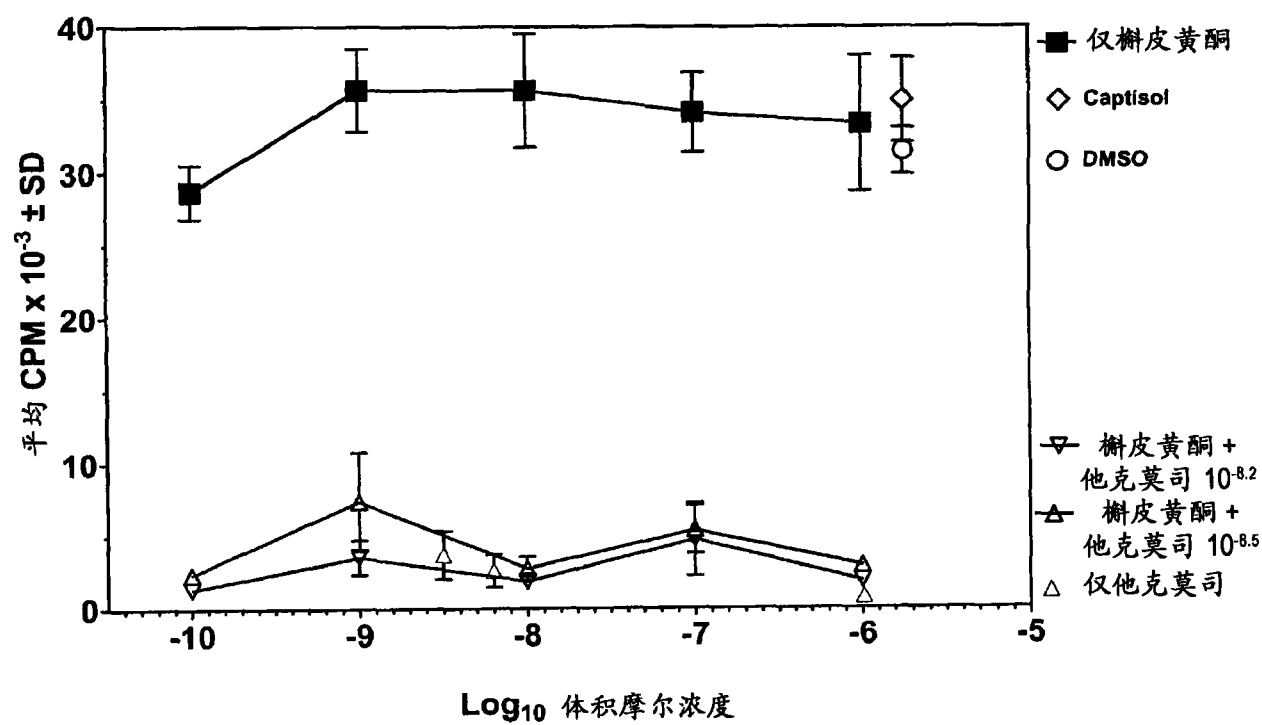


图 15

FK-506/mg/kg iv 施用后在雄性 Lewis 大鼠中的
药代动力学参数

Rx	途径	剂量	t _{1/2}	t _{max}	C _{max}	AUC	V
组		(mg/kg)	(hr)	(hr)	(ng/ml)	(hrCng/ ml)	(L/kg)
LNS 0694	ip	0	9.4	0.083	439	642	18.7
		25	7.8	0.083	448	638	15.7
		150	8.1	0.083	767	954	11.1
		300	7.7	0.083	937	1272	8

图 16

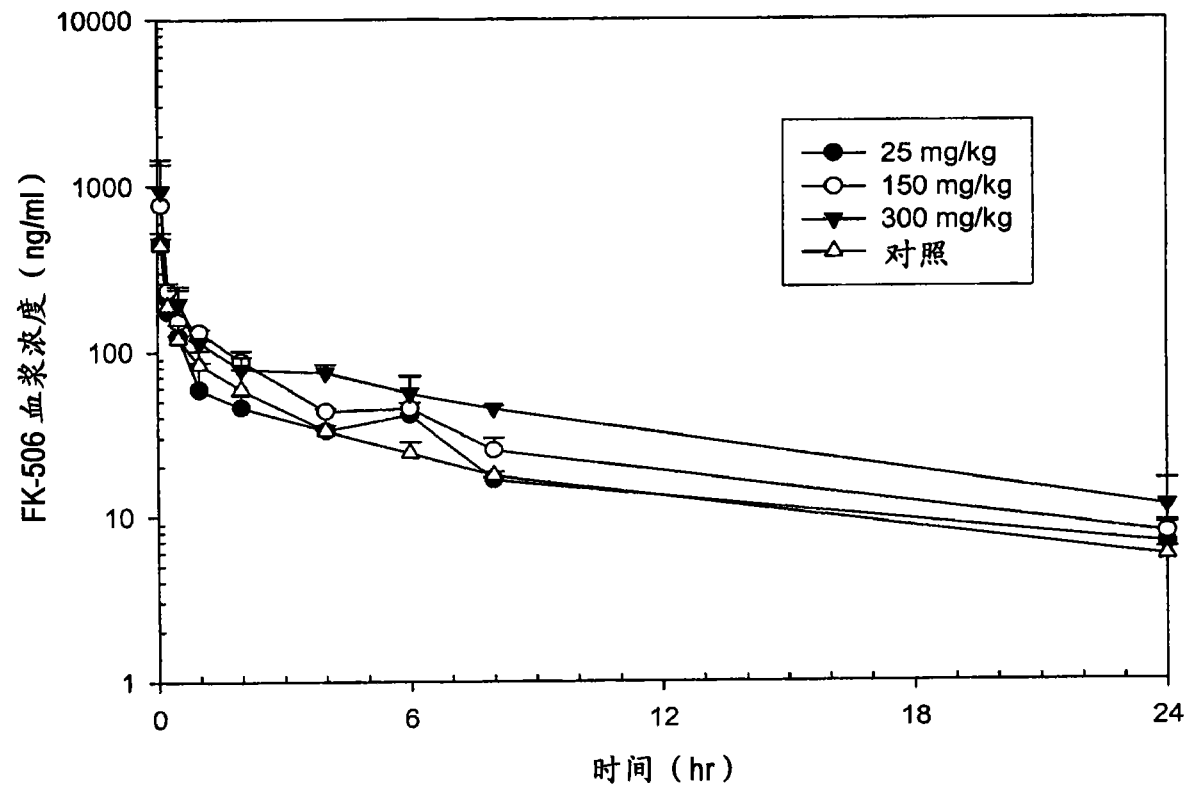


图 17

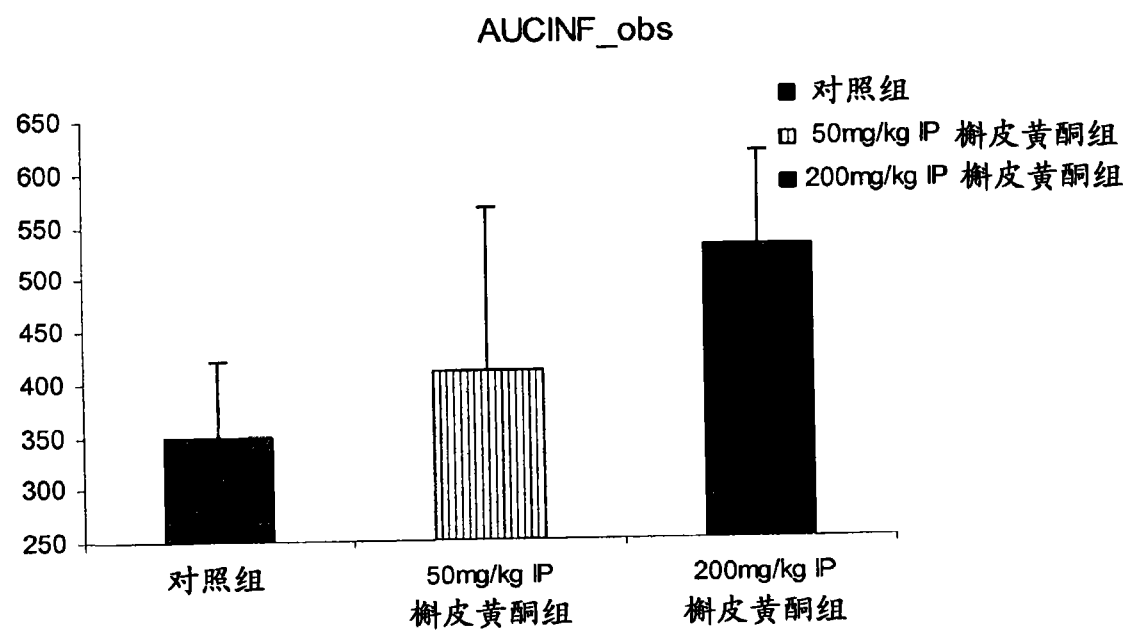


图 18

参数	单位	对照	50 mg/kg IP 槲皮黄酮	200 mg/kg IP 槲皮黄酮
Lambda_z	hr-1	0.19	0.18	0.17
HL_Lambda_z	hr	3.75	3.89	3.88
Tmax	hr	0.08	0.08	0.08
Cmax	ng/ml	322.63	335.00	425.57
AUCINF_obs	ng.hr/ml	348.04	411.25	530.15
Cl_obs	L/hr/kg	2.99	2.72	1.93
Vss_obs	L/kg	9.34	9.07	9.25
Vd	L/kg	16.06	15.02	12.48

图 19

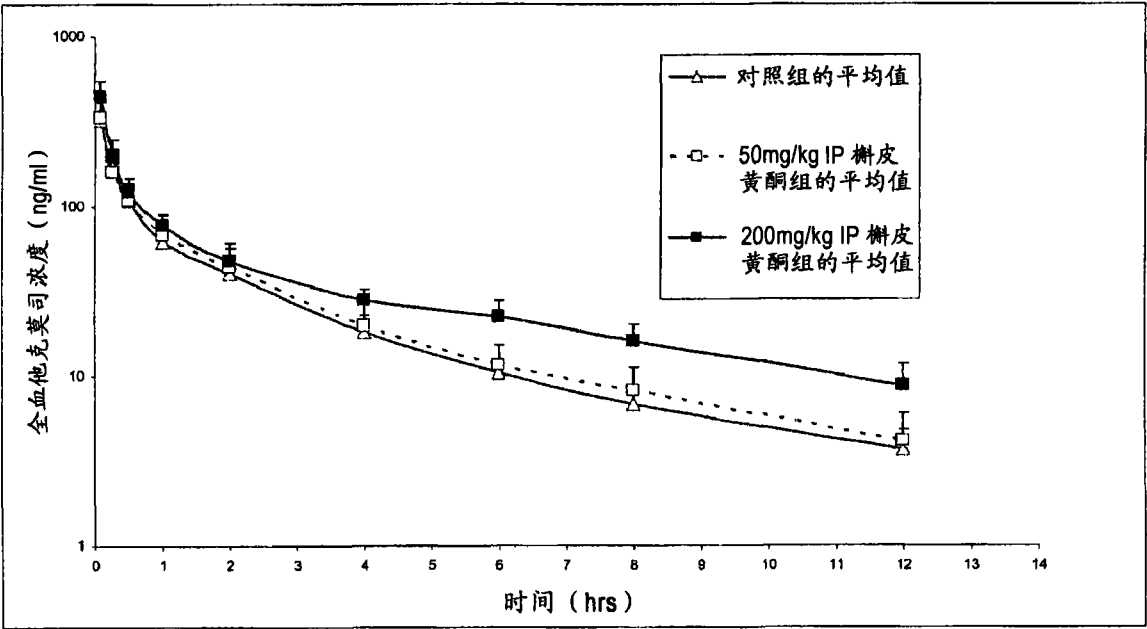


图 20