



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110446505 A

(43)申请公布日 2019.11.12

(21)申请号 201880019777.9

(22)申请日 2018.01.19

(30)优先权数据

62/448,808 2017.01.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.09.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/000109 2018.01.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/134683 EN 2018.07.26

(71)申请人 皮肤科技生命科学有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72)发明人 迈克尔·C·斯凯夫

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 武晶晶

(51)Int.Cl.

A61K 45/00(2006.01)

A61K 31/01(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书84页

(54)发明名称

用于治疗皮肤病的联合疗法

(57)摘要

本文描述了包含一种或多种细胞色素450酶(CYP450)调节剂和取代或未取代的二吡啶基甲烷的药物组合物。本文还描述了通过施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷和一种或多种CYP450调节剂的联合疗法来治疗一种或多种皮肤状况的方法。特别地,公开了用于在联合疗法后改善取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度和药代动力学参数的方法。

1. 一种药物组合物,其包含含有CYP450酶调节剂的第一组分和含有取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组分,其中所述组合物用于治疗皮肤状况。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一组分包含约100mg至约1000mg所述调节剂。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第二组分包含约15mg至约100mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第二组分包含约15mg至约25mg、约25mg至约35mg、约35mg至约45mg、约45mg至约55mg、约55mg至约65mg、约65mg至约75mg、约75mg至约85mg或约85mg至约100mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。

5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其进一步包含第三组分,所述第三组分包含取代或未取代的基于视黄酸的化合物。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述第三组分包含约100 μ g至约1000 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述CYP450酶包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19、CYP19A1或其组合。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述CYP450酶包含CYP1A2,并且所述第一组分包含CYP1A2调节剂。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述CYP1A2调节剂包含槲皮素。

10. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述CYP450酶调节剂包含槲皮素。

11. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述第一组分包含约100mg至约1000mg所述CYP1A2调节剂。

12. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述第一组分包含约100mg至约1000mg槲皮素。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其中所述第一组分包含约100mg至约200mg、约200mg至约300mg、约300mg至约400mg、约400mg至约500mg、约500mg至约600mg、约600mg至约700mg、约700mg至约800mg、约800mg至约900mg或约900mg至约1000mg槲皮素。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中所述第一组分包含约400mg至约500mg槲皮素。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物,其中所述第二组分包含约15mg至约25mg、约25mg至约35mg、约35mg至约45mg、约45mg至约55mg、约55mg至约65mg、约65mg至约75mg、约75mg至约85mg或约85mg至约100mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。

16. 根据权利要求15所述的药物组合物,其中所述第二组分包含约30mg至约100mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述第二组分包含约45mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。

18. 根据权利要求17所述的药物组合物,其进一步包含第三组分,所述第三组分包含取代或未取代的基于视黄酸的化合物。

19. 根据权利要求18所述的药物组合,其中所述第三组分包含约100 μ g至约1000 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。

20. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述第三组分包含约100 μ g至约200 μ g、约200 μ g至约300 μ g、约300 μ g至约400 μ g、约400 μ g至约450 μ g、约450 μ g至约475 μ g、约475 μ g至约500 μ g、约500 μ g至约550 μ g、约550 μ g至约600 μ g、约600 μ g至约700 μ g、约700 μ g至约800 μ g、约800 μ g至约900 μ g或约900 μ g至约1000 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。

21. 根据权利要求20所述的药物组合物,其中所述第三组分包含约300 μ g至约500 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。

22. 根据权利要求21所述的药物组合物,其中所述第三组分包含约400 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。

23. 根据权利要求22所述的药物组合,其中所述取代或未取代的基于视黄酸的化合物包括维生素A化合物。

24. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一组分、所述第二组分、所述第三组分或其组合进一步包含药学上可接受的赋形剂。

25. 根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包括山梨醇、甘露醇、淀粉1500、磷酸三钙或其组合。

26. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述第二组分和所述第三组分在同一剂型中。

27. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一组分和所述第二组分在同一剂型中。

28. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一组分和所述第二组分在单独的剂型中。

29. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一组分的单一剂量包含约300mg至约750mg所述调节剂。

30. 根据权利要求29所述的药物组合物,其中所述第二组分的单一剂量包含约30mg至约90mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。

31. 根据权利要求30所述的药物组合物,其中所述第二组分的单一剂量进一步包含约200 μ g至约1000 μ g维生素A化合物。

32. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一组分的日剂量包含约300mg至约2250mg所述调节剂。

33. 根据权利要求32所述的药物组合物,其中所述第二组分的日剂量包含约30mg至约270mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。

34. 根据权利要求33所述的药物组合物,其中所述第二组分的日剂量进一步包含约200 μ g至约3000 μ g维生素A化合物。

35. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述皮肤状况包括痤疮、炎症、红斑痤疮、衰老或其组合。

36. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中与不含所述第一组分的对照组合物相比,所述取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍至约100倍。

37. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中与不含所述第一组分的对照组合物相比,所述取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约100倍。

38. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中与不含所述第一组分的对照组合物相比,

所述取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的AUC提高了约1倍至约100倍。

39. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中与不含所述第一组分的对照组合物相比,所述取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}降低了约1倍至约100倍。

40. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中与不含所述第一组分的对照组合物相比,被所述CYP450酶代谢的所述取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比降低了约0.1%至约10%。

41. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中与不含槲皮素的对照组合物相比,所述CYP1A2对所述取代或未取代的二吡啶基甲烷的代谢降低了约0.1%至约10%。

42. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中与不含槲皮素的对照组合物相比,所述取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍至约100倍。

43. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一组分、所述第二组分或两者被配制用于通过口服或舌下途径给药。

44. 根据权利要求1所述的药物组合,其中所述第一组分、所述第二组分或两者被配制用于通过舌下途径给药。

45. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述调节剂与所述取代或未取代的二吡啶基甲烷之间的比例(CYP450调节剂:DIM,mg:mg)为约66:1、约45:1、约40:1、约35:1、约30:1、约25:1、约20:1、约15:1、约15:1、约14:1、约13:1、约12:1、约11:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:5、约1:10、约1:20或约1:30。

46. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述调节剂与所述取代或未取代的二吡啶基甲烷之间的比例(CYP450调节剂:DIM,mg:mg)为约15:1至约10:1。

47. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述槲皮素与所述取代或未取代的二吡啶基甲烷之间的比例(槲皮素:DIM,mg:mg)为约15:1至10:1。

48. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述槲皮素与所述取代或未取代的二吡啶基甲烷之间的比例(槲皮素:DIM,mg:mg)为约11:1。

49. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第二组分包含约700μg维生素A化合物。

50. 根据权利要求49所述的药物组合物,其中所述维生素A化合物包括棕榈酸视黄酯。

51. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第二组分进一步包含约400μg维生素A化合物。

52. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第二组分进一步包含约400视黄醇当量的维生素A化合物。

53. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述第一组分包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、大豆、菜豆、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、十字花科蔬菜、葱属蔬菜、水芹、豆瓣菜、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、西兰花、辣椒粉、daizein、大蒜、苹果、杏、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、红茶、路易博士茶、itadori茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、葡萄、葡萄酒、花生、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、鱼油、迷迭香、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇、杨梅素、姜黄素、咖喱粉、虾青素、藻类、酵母、鲑鱼、鳕鱼、磷虾、虾、小龙虾、槲皮素和菊苣根。

用于治疗皮肤病的联合疗法

交叉引用

[0001] 本申请要求于2017年1月20日提交的第62/448,808号美国临时申请的权益,该临时申请通过引用整体并入本文。

背景技术

[0002] 痤疮是一种皮肤状况,其特征存在于黑头、白头、小脓疱的区域、皮肤油腻和可能的瘢痕形成。红斑痤疮(rosacea)是一种慢性皮肤状况,其特征存在于面部发红、面部皮肤上有小而浅表的扩张血管、丘疹、脓疱和肿胀。已知痤疮和红斑痤疮影响所有年龄段。

发明内容

[0003] 在一些实施方案中,本文公开了药物组合物,其包含含有CYP450酶调节剂的第一组分和含有取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组分,其中所述组合物用于治疗皮肤状况。在一些实施方案中,所述第一组分包含约100mg至约1000mg所述调节剂。在一些实施方案中,所述第二组分包含约15mg至约100mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,所述第二组分包含约15mg至约25mg、约25mg至约35mg、约35mg至约45mg、约45mg至约55mg、约55mg至约65mg、约65mg至约75mg、约75mg至约85mg或约85mg至约100mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,所述药物组合物进一步包含第三组分,所述第三组分包含取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,所述第三组分包含约100 μ g至约1000 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,所述CYP450酶包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19、CYP19A1或其组合。在一些实施方案中,所述CYP450酶包含CYP1A2,并且所述第一组分包含CYP1A2调节剂。在一些实施方案中,该CYP1A2调节剂包含槲皮素。在一些实施方案中,该CYP450酶调节剂包含槲皮素。在一些实施方案中,所述第一组分包含约100mg至约1000mg所述CYP1A2调节剂。在一些实施方案中,所述第一组分包含约100mg至约1000mg槲皮素。在一些实施方案中,所述第一组分包含约100mg至约200mg、约200mg至约300mg、约300mg至约400mg、约400mg至约500mg、约500mg至约600mg、约600mg至约700mg、约700mg至约800mg、约800mg至约900mg或约900mg至约1000mg槲皮素。在一些实施方案中,所述第一组分包含约400mg至约500mg槲皮素。在一些实施方案中,所述第二组分包含约15mg至约25mg、约25mg至约35mg、约35mg至约45mg、约45mg至约55mg、约55mg至约65mg、约65mg至约75mg、约75mg至约85mg或约85mg至约100mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,所述第二组分包含约30mg至约100mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,所述第二组分包含约45mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,所述药物组合物进一步包含第三组分,所述第三组分包含取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,所述第三组分包含约100 μ g至约1000 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,所述第三组分包含约100 μ g至约200 μ g、约200 μ g至约300 μ g、约300 μ g至约400 μ g、约400 μ g至约450 μ g、约450 μ g至约475 μ g、约475 μ g至约500 μ g、约500 μ g至约550 μ g、约550 μ g至约600 μ g、约600 μ g至约700 μ g、约700 μ

g至约800 μ g、约800 μ g至约900 μ g、约900 μ g至约1000 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,所述第三组分包含约300 μ g至约500 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,所述第三组分包含约400 μ g取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,所述取代或未取代的基于视黄酸的化合物包括维生素A化合物。在一些实施方案中,所述第一组分、所述第二组分、所述第三组分或其组合进一步包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂包括山梨醇、甘露醇、淀粉1500、磷酸三钙或其组合。在一些实施方案中,所述第二组分和所述第三组分在同一剂型中。在一些实施方案中,所述第一组分和所述第二组分在同一剂型中。在一些实施方案中,所述第一组分和所述第二组分在单独的剂型中。在一些实施方案中,所述第一组分的单一剂量包含约300mg至约750mg所述调节剂。在一些实施方案中,所述第二组分的单一剂量包含约30mg至约90mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,所述第二组分的单一剂量进一步包含约200 μ g至约1000 μ g维生素A化合物。在一些实施方案中,所述第一组分的日剂量包含约300mg至约2250mg所述调节剂。在一些实施方案中,所述第二组分的日剂量包含约30mg至约270mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,所述第二组分的日剂量进一步包含约200 μ g至约3000 μ g维生素A化合物。在一些实施方案中,所述皮肤状况包括痤疮、炎症、红斑痤疮、衰老或其组合。在一些实施方案中,与不含所述第一组分的对照组合物相比,所述取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍至约100倍。在一些实施方案中,与不含所述第一组分的对照组合物相比,所述取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约100倍。在一些实施方案中,与不含所述第一组分的对照组合物相比,所述取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的AUC提高了约1倍至约100倍。在一些实施方案中,与不含所述第一组分的对照组合物相比,所述取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}降低了约1倍至约100倍。在一些实施方案中,与不含所述第一组分的对照组合物相比,被所述CYP450酶代谢的所述取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比降低了约0.1%至约10%。在一些实施方案中,与不含槲皮素的对照组合物相比,所述CYP1A2对所述取代或未取代的二吡啶基甲烷的代谢降低了约0.1%至约10%。在一些实施方案中,与不含槲皮素的对照组合物相比,所述取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍至约100倍。在一些实施方案中,所述第一组分、所述第二组分或两者被配制用于通过口服或舌下途径给药。在一些实施方案中,所述第一组分、所述第二组分或两者被配制用于通过舌下途径给药。在一些实施方案中,所述调节剂与所述取代或未取代的二吡啶基甲烷之间的比例(CYP450调节剂:DIM,mg:mg)为约66:1、约45:1、约40:1、约35:1、约30:1、约25:1、约20:1、约15:1、约15:1、约14:1、约13:1、约12:1、约11:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:5、约1:10、约1:20或约1:30。在一些实施方案中,所述调节剂与所述取代或未取代的二吡啶基甲烷之间的比例(CYP450调节剂:DIM,mg:mg)为约15:1至约10:1。在一些实施方案中,所述槲皮素与所述取代或未取代的二吡啶基甲烷之间的比例(槲皮素:DIM,mg:mg)为约15:1至10:1。在一些实施方案中,所述槲皮素与所述取代或未取代的二吡啶基甲烷之间的比例(槲皮素:DIM,mg:mg)为约11:1。在一些实施方案中,所述第二组分包含约700 μ g维生素A化合物。在一些实施方案中,所述维生素A化合物包括棕榈酸视黄酯。在一些实施方案中,所述第二组分包含约400 μ g维生素A化合物。在一些实施方案中,所述第二组分包含约400视黄醇当量的维生素A化合物。在一些

实施方案中,所述第一组分包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、大豆、菜豆、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、十字花科蔬菜、葱属蔬菜、水芹、豆瓣菜、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、西兰花、辣椒粉、daizein、大蒜、苹果、杏、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、红茶、路易博士茶(rooibos tea)、itadori茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、葡萄、葡萄酒、花生、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、鱼油、迷迭香、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇、杨梅素、姜黄素、咖喱粉、虾青素、藻类、酵母、鲑鱼、鳟鱼、磷虾、虾、小龙虾、槲皮素和菊苣根。

[0004] 在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的受试者的痤疮的方法,其包括联合疗法,该联合疗法包括施用包含一种或多种CYP450酶的调节剂的第一组合物和包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物。在一些实施方案中,所述联合疗法进一步包括施用第三组合物,所述第三组合物包含取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,本文公开了治疗有需要的受试者的红斑痤疮的方法,其包括联合疗法,该联合疗法包括施用包含一种或多种CYP450酶的调节剂的第一组合物和包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物。

[0005] 在一些实施方案中,所述基于视黄酸的化合物是维生素A。在一些实施方案中,所述维生素A被包含在包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物中。在一些实施方案中,所述第一和第二组合物通过口服途径施用。在一些实施方案中,在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前,施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP450酶的调节剂的第一组合物。在一些实施方案中,所述一个或多个剂量的第一组合物在施用所述第二组合物之前约1天至约21天施用。在一些实施方案中,所述一个或多个剂量的第一组合物在施用所述第二组合物之前约1小时至约30小时施用。在一些实施方案中,第一组合物的第一剂量在施用第二组合物之前约24小时施用,而第一组合物的第二剂量在施用第二组合物之前约12小时施用。在一些实施方案中,所述第一和第二组合物同时施用。

[0006] 在一些实施方案中,施用第一组合物以调节包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19和CYP19A1的一种或多种CYP450酶。在一些实施方案中,第一组合物包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、大豆、菜豆、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、十字花科蔬菜、葱属蔬菜、水芹、豆瓣菜、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、辣椒粉、daizein、大蒜、苹果、杏、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、红茶、路易博士茶、itadori茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、葡萄、葡萄酒、花生、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、鱼油、迷迭香、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇、杨梅素、姜黄素、咖喱粉、鱼油、迷迭香、虾青素、藻类、酵母、鲑鱼、鳟鱼、磷虾、虾、小龙虾和菊苣根。

[0007] 在一些实施方案中,施用第一组合物以抑制包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19和CYP19A1的一种或多种酶。在一些实施方案中,第一组合物包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、苹果、杏、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、红茶、辣椒粉、daizein、菜豆、大蒜、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、葡萄、葡萄酒、花生、itadori茶、水芹、豆瓣菜、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、葱属蔬菜、鱼油、迷迭香、菊苣根、路易博士茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇和杨梅素。在一些实施方案中,第一组合物包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、苹果、杏、黄

洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、红茶、辣椒粉、daizein、菜豆、大蒜、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、葡萄酒、花生、itadori茶、水芹、豆瓣菜、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、葱属蔬菜、鱼油、迷迭香、菊苣根、路易博士茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇和杨梅素。

[0008] 在一些实施方案中,施用第一组合物以诱导包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP19A1的一种或多种细胞色素P450酶。在一些实施方案中,第一组合物包含以下一种或多种:十字花科蔬菜、白藜芦醇、葡萄、葡萄酒、花生、大豆、itadori茶、绿茶、红茶、姜黄素、姜黄、咖喱粉、菜豆、大蒜、鱼油、迷迭香、虾青素、藻类、酵母、鲑鱼、鳕鱼、磷虾、虾、小龙虾、菊苣根、槲皮素、苹果、杏、蓝莓、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、西兰花、红茶、辣椒粉和路易博士茶。

[0009] 在一些实施方案中,所述联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍至约1000倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约2倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约3倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约4倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约5倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约10倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约20倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约30倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约40倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约50倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约60倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约70倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约80倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约90倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约100倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约200倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约300倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将

取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约400倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约500倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约600倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约700倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约800倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约900倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1000倍。在一些实施方案中,所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[illegible]

二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约400倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约500倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约600倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约700倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约800倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约900倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约1000倍。在一些实施方案中,所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[illegible]

提高了约400倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约500倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约600倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约700倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约800倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约900倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约1000倍。

[illegible]

案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约600倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约700倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约800倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约900倍。在一些实施方案中,与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约1000倍。在一些实施方案中,所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[illegible]

[illegible]

甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约50%。在一些实施方案中,所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0015] 在一些实施方案中,在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%至约50%。在一些实施方案中,在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.2%。在一些实施方案中,在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.3%。在一些实施方案中,在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.4%。

[illegible]

二吡啶基甲烷的百分比的约9%。在一些实施方案中,在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约10%。在一些实施方案中,在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约20%。在一些实施方案中,在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约30%。在一些实施方案中,在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约40%。在一些实施方案中,在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约50%。在一些实施方案中,所述包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。在一些实施方案中,所述OATP是在肝脏的肝细胞中表达的OATP。

援引并入

[0017] 本说明书提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别地且单独地指出其中每一个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

具体实施方式

[0018] 尽管本文已经示出并描述了本公开的优选实施方案,但对本领域技术人员而言显而易见的是:这些实施方案仅以示例的方式提供。在不背离本公开内容的前提下,本领域技术人员现将想到大量变化、更改和替换。应当理解,可以采用对本文所述公开内容的实施方案的各种替代方案。旨在用以下权利要求限定本公开的范围,由此覆盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

[0019] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本文所述公开内容所属领域的技术人员通常所理解的含义相同的含义。本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入此,其程度如同特别地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

[0020] 本文使用的章节标题仅用于组织结构的目的,而不应解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件的部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文,均出于任何目的通过引用以整体明确地并入本文。

DIM

[0021] 二吡啶基甲烷(DIM)是在包括西兰花、卷心菜、球芽甘蓝(Brussels sprouts)、花椰菜和羽衣甘蓝在内的芸苔属(Brassica)食用植物中存在的芸苔葡萄糖硫苷的自溶分解期间形成的天然化合物。芸苔葡萄糖硫苷的自溶分解需要黑芥子酶的催化反应,该酶对这些植物来说是内源性的,并且在细胞壁破裂时释放。该化合物通常通过化学合成来制备,但在一些实施方案中,也通过天然方法从如上所列的芸苔属植物的提取物,尤其是从发芽的西兰花或从西兰花种子制备。

[0022] 因此,如上所述,取代或未取代的DIM在一些实施方案中是合成的,或者在一些实施方案中是从芸苔属植物获得的天然产物。

维生素A

[0023] 维生素A是一种脂溶性维生素,其在体内具有几种重要功能。含有类视黄醇(一种合成形式的维生素A)的处方乳膏和丸剂用于帮助清除严重的痤疮和牛皮癣。它们也有望治疗其它皮肤病症,如疣和阳光引起的过早老化。最近的研究表明,局部形式与抗氧化剂一起可以帮助将细纹和皱纹的出现减至最少。口服异维A酸是一种合成的维生素A,自1982年以来已被批准用于治疗严重的治疗抗性痤疮。异维A酸降低皮脂腺的大小和分泌,使毛囊角质化变为正常,防止粉刺形成,通过毛囊环境的变化抑制表面和导管痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*)的生长,并具有抗炎作用。

痤疮

[0024] 痤疮是毛囊皮脂腺单元的慢性炎性疾病,其由雄激素诱导的皮脂生成增加、角质化改变、炎症以及痤疮丙酸杆菌在面部、颈部、胸部和背部毛囊的细菌定殖引起。痤疮的初始病理学是粉刺,并且包括寻常痤疮、新生儿痤疮、婴儿痤疮和香膏剂痤疮。痤疮疾病的特征在于多样性的临床病变。尽管一种类型的病变可能占主导(通常是粉刺),但仔细观察通常会发现存在几种类型的病变(粉刺、脓疱、丘疹和/或结节)。这些病变可以是非炎性的,或者更典型地是炎性的。除了病变外,患者可能会有不同大小的由病变引起的疤痕。完全发展的开放性粉刺(即,皮肤毛孔中的干燥皮脂塞)通常不是炎性变化的部位,除非其被患者造成创伤。发展中的微小粉刺和闭合的粉刺是发生炎性病变的主要部位。因为皮肤总是试图自我修复,所以细胞鞘将从表皮长出(形成附属结构)以试图包裹炎性反应。这种包裹通常是不完全的,并且通常会发生病变的进一步破裂,导致如在许多痤疮疤痕中可见的多通道的束。

[0025] 主要有四个因素被认为是痤疮的病因:(1) 皮脂生成增加;(2) 粉刺形成,其中毛囊漏斗部过度角化、过度角质化且脱落不足(hypodesquamate);(3) 厌氧丙酸杆菌属(*Propionibacterium*)的种(主要是痤疮丙酸杆菌)在毛囊的定殖;(4) 宿主的炎性应答。这四个因素相互关联。皮脂是致粉刺性的并且自身引起炎症。丙酸杆菌具有高脂解活性并从皮脂脂质释放游离脂肪酸。已显示游离脂肪酸引起明显的炎症。这些微生物还产生其它细胞外酶如蛋白酶、透明质酸酶和趋化因子,它们在一些炎症过程中是重要的。其它因素如饮食也与之有关,但尚未得到证实。痤疮导致的面部疤痕形成影响高达20%的青少年。痤疮可以持续至成年期,对自尊心有不利影响。这种疾病在青少年的青春期很常见,因此常被称为生理性的。尽管大多数人到25岁时痤疮停止,但有些人,其中大多数是女性,在其成年期中仍经历这种疾病。这种“成年痤疮”与青少年痤疮在位置上不同,并且往往更具炎性且具有较少的粉刺。

[0026] 一般来说,目前有四个主要原理用于治疗痤疮:(i) 纠正已改变的毛囊角质化模式;(ii) 降低皮脂腺活性;(iii) 减少毛囊细菌群体(特别是痤疮丙酸杆菌),从而抑制细胞外炎性产物的产生;(iv) 产生抗炎性作用。

红斑痤疮

[0027] 红斑痤疮是面部皮肤的慢性炎性状况,其影响血管和毛囊皮脂腺单元。红斑痤疮在肤色白皙的北欧和西欧血统的人中更常见,但它可以影响任何颜色的皮肤。虽然短期内症状可能会反复,但红斑痤疮会随着时间的推移而进展。患者通常会主诉潮红、脸红和皮肤敏感,并且局部制剂尤其可能会刺激他们的皮肤。红斑痤疮有多种诱因;然而,患者可能不

会注意到它们。

[0028] 这是一种慢性和进行性的皮肤血管病症,主要累及面部的颧骨和鼻区域。红斑痤疮的特征是潮红、红斑、丘疹、脓疱、毛细血管扩张、面部水肿、眼部病变,并且在其最晚期和严重的形式下,发生组织和皮脂腺的增生,导致肥大性酒槽鼻。肥大性酒槽鼻是一种红色的(fluid)鼻尖过度生长,具有血管增多和模块性,是一种不明原因的红斑痤疮的不寻常进展。眼部病变很常见,包括轻度结膜炎、烧灼感和砂砾感。睑炎是最常见的眼部表现形式,是睑缘的非溃疡状况。红斑痤疮最常发生在30至60岁之间,并且可见于经历与更年期相关的激素变化的女性中。女性比男性更容易受到影响;然而,最严重的病例却见于男性中。

通过联合疗法治疗痤疮或红斑痤疮的方法

[0029] 细胞色素P450是血红素蛋白的超家族。它们代表混合功能氧化酶系统的末端氧化酶。细胞色素P450基因超家族由至少207个基因组成,这些基因已根据细胞色素P450的进化关系命名。已证明三个细胞色素P450基因家族(CYP1、CYP2和CYP3)负责几种药物的代谢。至少15种细胞色素P450已在人类肝脏中进行了不同程度的表征。肝脏含有细胞色素P450的许多同工型,并且可以生物转化多种多样的物质。内衬于肠腔的肠细胞也具有显著的细胞色素P450活性,并且在一些情况下,这种活性由单一同工酶家族3A支配,这些酶是药物代谢中最重要的同工型。

[0030] 在一些实施方案中,本文提供了治疗有需要的受试者的痤疮或红斑痤疮的方法,其包括向该受试者施用联合疗法,该联合疗法包括包含一种或多种细胞色素P-450酶的调节剂的第一组合物和包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物。在一些实施方案中,所述联合疗法进一步包括施用第三组合物,所述第三组合物包含取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,所述取代或未取代的基于视黄酸的化合物是维生素A。在一些实施方案中,所述维生素A被包含在第二组合物内。在一些实施方案中,所述联合疗法通过施用如本文所述的药物组合物来进行,该药物组合物包含含有CYP450酶调节剂的第一组分和含有取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组分。在一些情况下,该药物组合物进一步包含第三组分,其中第三组分包含如本文所述的基于视黄酸的化合物。

[0031] 在一些实施方案中,第一组合物包含至少一种选自CYP1A1、CYP1A2、CYP2A、CYP2B、CYP2B1、CYP2C、CYP2C6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A、CYP3A2、CYP3A4、CYP4A1、CYP4B1和CYP19A1的一种或多种CYP-450酶的调节剂。

[0032] 在一些实施方案中,第一组合物包含至少一种选自CYP1A1、CYP1A2、CYP2A、CYP2B、CYP2B1、CYP2C、CYP2C6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A、CYP3A2、CYP3A4、CYP4A1和CYP4B1的一种或多种CYP-450酶的抑制剂。在一些实施方案中,第一组合物包含至少一种选自CYP2A、CYP2B、CYP2B1、CYP2C、CYP2C6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A和CYP3A2的一种或多种CYP-450酶的抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种CYP-450酶的所述至少一种抑制剂选自黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、苹果、杏、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、红茶、辣椒粉、daizein、菜豆、大蒜、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、葡萄、葡萄酒、花生、itadori茶、水芹、豆瓣菜、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、葱属蔬菜、鱼油、迷迭香、菊苣根、路易博士茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇和杨梅素。在一些实施方案中,所述至少一种抑制剂选自黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、苹果、杏、黄洋葱、羽

衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、红茶、辣椒粉、daizein、菜豆、大蒜、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、葡萄酒、花生、itadori茶、水芹、豆瓣菜、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、葱属蔬菜、鱼油、迷迭香、菊苣根、路易博士茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇和杨梅素。在一些实施方案中,所述至少一种抑制剂不是葡萄柚汁、绿茶提取物或锯棕榈提取物。

[0033] 在一些实施方案中,第一组合物包含至少一种选自CYP1A1、CYP1A2、CYP2A、CYP2B、CYP2B1、CYP2C、CYP2C6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A、CYP3A2、CYP3A4、CYP4A1、CYP4B1和CYP19A1的一种或多种CYP-450酶的诱导剂。在一些实施方案中,第一组合物包含至少一种选自CYP1A1、CYP1A2、CYP2C19和CYP3A4的一种或多种CYP-450酶的诱导剂。在一些实施方案中,一种或多种CYP-450酶的所述至少一种诱导剂选自十字花科蔬菜、白藜芦醇(例如,葡萄、葡萄酒、花生、大豆、itadori茶、绿茶、红茶、姜黄素(例如,姜黄、咖喱粉)、菜豆、大蒜、鱼油、迷迭香、虾青素(例如,藻类、酵母、鲑鱼、鳟鱼、磷虾、虾、小龙虾)、菊苣根、槲皮素(例如,苹果、杏、蓝莓、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、西兰花、红茶、辣椒粉)和路易博士茶。在一些实施方案中,一种或多种CYP-450酶的所述至少一种诱导剂选自十字花科蔬菜、白藜芦醇(例如,葡萄、葡萄酒、花生、大豆、itadori茶、绿茶、红茶、姜黄素(例如,姜黄、咖喱粉)、菜豆、大蒜、鱼油、迷迭香、虾青素(例如,藻类、酵母、鲑鱼、鳟鱼、磷虾、虾、小龙虾)。在一些实施方案中,一种或多种CYP-450酶的所述至少一种诱导剂选自菊苣根、槲皮素(例如,苹果、杏、蓝莓、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、西兰花、红茶、辣椒粉)、迷迭香和大蒜。在一些实施方案中,一种或多种CYP-450酶的所述至少一种诱导剂是路易博士茶、大蒜、鱼油、十字花科蔬菜和姜黄素(例如,姜黄、咖喱粉)。在一些实施方案中,一种或多种CYP-450酶的所述至少一种诱导剂是绿茶或咖啡酸(例如,咖啡)。

[0034] 在一些实施方案中,本文所述的包含一种或多种CYP-450酶调节剂的第一组合物以丸剂、片剂、液体制剂、奶昔、饮料等形式施用。在一些实施方案中,本文所述的包含一种或多种CYP-450酶调节剂的第一组合物以粉末形式提供并包装在小包或小袋中。

[0035] 在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前施用包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约1天至约21天施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约1天至约20天施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约1天至约19天施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约1天至约18天施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约1天至约17天施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联

[illegible]

[0036] 在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约1小时至约48小时施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约1小时施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约6小时施用一个或多个剂量的包含一种或多

种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约12小时施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约18小时施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约24小时施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约30小时施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约36小时施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约42小时施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,联合疗法包括在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约48小时施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。

[0037] 在一些实施方案中,在约12小时至约48小时的时间段内施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,在约12小时的时间段内施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,在约18小时的时间段内施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,在约24小时的时间段内施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,在约30小时的时间段内施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,在约36小时的时间段内施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,在约42小时的时间段内施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。在一些实施方案中,在约48小时的时间段内施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物。

[0038] 在一些实施方案中,所述一个或多个剂量的包含一种或多种CYP-450酶的至少一种抑制剂的第一组合物包含第一剂量和第二剂量。在一些实施方案中,第一组合物的第一和第二剂量分别在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约48小时和约24小时施用。在一些实施方案中,第一组合物的第一和第二剂量分别在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约42小时和约18小时施用。在一些实施方案中,第一组合物的第一和第二剂量分别在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约36小时和约12小时施用。在一些实施方案中,第一组合物的第一和第二剂量分别在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约30小时和约6小时施用。在一些实施方案中,第一组合物的第一和第二剂量分别在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前约24小时和约1小时施用。CYP-450调节剂的预施用提高DIM的生物利用度

[0039] 在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷和维生素A的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。

[0040] 已知维生素A的活性代谢物视黄酸是基因转录的有力调节物。视黄酸也是一种治疗性药物。细胞色素P450 (CYP-450) 超家族的某些成员对视黄酸的氧化代谢有助于将组织RA浓度维持在适当的界限内。酶动力学研究表明,几种CYP蛋白,特别是属于CYP26家族的CYP蛋白 (CYP26A1、CYP26B1和CYP26C1) 能够代谢视黄酸。不受任何特定理论的限制,预期控制影响视黄酸代谢的CYP酶的活性会导致其生物利用度的提高。此外,不受特定理论的束缚,还考虑到视黄酸本身抑制某些CYP-450酶如CYP1A1和CYP1A2的活性,这继而导致CYP450酶对二吡啶基甲烷的代谢减少,并导致二吡啶基甲烷的生物利用度的提高。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷和维生素A的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷和维生素A的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。在一些实施方案中,取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度的提高是由于CYP-450酶对维生素A的代谢减少。在一些实施方案中,取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度的提高是由于维生素A对CYP-450酶的抑制。

[0041] 在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍至约1000倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约2倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约3倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约4倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约5倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约

[illegible]

调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约200倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约300倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约400倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约500倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约600倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约700倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约800倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约900倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法使取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1000倍。

[0042] 在一些实施方案中,通过减少其被一种或多种CYP-450酶的代谢,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。在一些实施方案中,通过减少其被CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19和CYP19A1中的一种或多种的代谢,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。在一些实施方案中,通过减少其被CYP3A4的代谢,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。在一些实施方案中,通过减少其被CYP2C19的代谢,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。

[0043] 在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后由CYP-450酶所代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后由CYP-450酶所代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%至约50%。在一些实

[illegible]

[illegible]

CYP-450酶调节剂的联合疗法后由CYP-450酶所代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后由CYP-450酶所代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约40%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后由CYP-450酶所代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后由CYP-450酶所代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约50%。

[0044] 在一些实施方案中,通过施用分别包含取代或未取代的二吡啶基甲烷和一种或多种CYP1A1和/或CYP2A2诱导剂的第一和第二组合物的联合疗法协同诱导CYP1A1和/或CYP2A2酶。在一些实施方案中,CYP1A1和/或CYP2A2酶的协同诱导导致取代或未取代的二吡啶基甲烷对痤疮或红斑痤疮的功效增加。

CYP-450调节剂预施用后,DIM的药代动力学参数的改善

[0045] 生物利用度包括以下示例性药代动力学因素:达到最低有效药物血清浓度(MEC)的速率(或施用后的时间)、最大药物血清浓度(C_{max})、达到最大药物血清浓度的速率(或施用后的时间)(T_{max})以及在代表最低有效药物血清浓度的线以上的药物血清浓度-时间曲线下面积(AUC)。在一些实施方案中,如本文所述,通过舌下或颊部途径施用取代或未取代的二吡啶基甲烷来治疗痤疮或红斑痤疮的方法导致上述一种或多种因素的增强。

提高的C_{max}

[0046] 在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约1000倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约500倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约100倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约50倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约20倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约10倍。

[0047] 在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

倍至约50倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}降低了约1倍至约20倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}降低了约1倍至约10倍。

[illegible]

[illegible]

相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}降低了约700倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}降低了约800倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}降低了约900倍。在一些实施方案中,与采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}降低了约1000倍。

通过避免通过膜转运体的流出和/或流入来治疗痤疮和/或红斑痤疮的方法

[0052] 已知膜转运体是药物的药代动力学、安全性和功效特征的主要决定因素。尤其是,两个主要超家族—ATP结合盒(ABC)和溶质载体(SLC)—中的超过400种膜转运体已在人类基因组中被注释。已知转运体在药物处置(disposition)、治疗功效和药物不良反应方面在体内发挥作用。转运体的体内作用在包括敲除小鼠在内的几个动物物种中以及通过人类的功能丧失遗传变体得到证实。这些研究提供了相当多的关于许多ABC和SLC转运体的体内作用的信息。临床药代动力学药物-药物相互作用(DDI)研究提示,转运体通常与药物代谢酶(DME)一起在药物吸收和消除中起作用。

P-gp

[0053] P-糖蛋白(P-gp)是ATP结合盒转运体超家族(ABCB1)的170-kDa成员,是已知介导药物从细胞中发生ATP依赖性输出的膜转运体蛋白质。通过P-gp的肠药物流出被广泛认为是几种药物的低或可变口服吸收的主要决定因素。已经证明P-gp在小肠腔膜和血脑屏障中以及在排泄细胞如肝细胞和肾近端小管上皮细胞的顶膜中表达。近年来,人们对P-gp的潜在作用非常感兴趣,由于将药物从上皮细胞中泵送回肠腔的作用,P-gp被假定为限制多种药物的口服生物利用度。由于在小肠中发生P-gp介导的流出,已经显示几种药物具有低生物利用度。

[0054] 在一些实施方案中,通过减少其通过P-gp的流出,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%至约50%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物相比,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%。

[illegible]

的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约4%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约5%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约6%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约7%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约8%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约9%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约10%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约20%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约30%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约40%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约50%。

[0055] 在一些实施方案中,使用双向转运体测定对通过肠蛋白P-gp流出的包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的百分比进行定量。在一些实施方案中,该转运体测定是双

向MDR1-MDCK渗透性测定。

OATP

[0056] 有机阴离子转运多肽 (OATP) 构成对药代动力学重要的各种组织中表达的流入转运体家族。在11种人OATP转运体中,OATP1B1、OATP1B3和OATP2B1在肝细胞的窦状膜上表达,并且已显示有助于肝脏摄取其底物药物。OATP1A2在小肠肠细胞的腔膜上和血脑屏障处表达,可能在这些部位介导药物转运。几种临床使用的药物已经被确定为OATP转运体的底物(例如,许多他汀类药物是OATP1B1的底物)。一些药物抑制OATP转运体(例如环孢菌素),引起药代动力学药物-药物相互作用。在一些实施方案中,通过减少其通过OATP向肠细胞或肝细胞中的流入,包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法提高了取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷百分比的约0.1%至约50%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷百分比的约0.1%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷百分比的约0.2%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷百分比的约0.3%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷百分比的约0.4%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷百分比的约0.5%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷百分比的约0.6%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷百分比的约0.7%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物单一疗法后通过

[illegible]

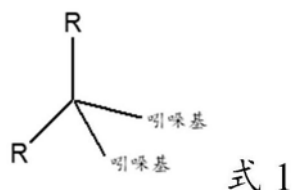
组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约20%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约30%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约40%。在一些实施方案中,在包括在施用包含取代或取代的二吡啶基甲烷的组合物之前施用一种或多种CYP-450酶调节剂的联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是采用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约50%。在一些实施方案中,所述OATP是在肝脏的肝细胞中表达的OATP。

DIM组合物、制剂、给药途径和递送剂量

[0057] 在一些实施方案中,本文所述的第二组合物包含取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,本文所述的第二组合物包含已针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,已针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷是Bioresponse-二吡啶基甲烷(BR-DIM)。在一些实施方案中,本文所述的第二组合物包含尚未针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,尚未针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷不是BR-DIM。在一些实施方案中,本文所述的第二组合物进一步包含取代或未取代的基于视黄酸的化合物。

[0058] 在一些实施方案中,所述基于视黄酸的组分是本领域已知的任何适合舌下或颊部、口服或局部给药的化合物。例如,在一些实施方案中,其选自取代或未取代的第一代类视黄醇、取代或未取代的第二代类视黄醇以及取代或未取代的第三代类视黄醇。在一些实施方案中,该类视黄醇是取代或未取代的第一代类视黄醇。在一些实施方案中,该取代或未取代的第一代类视黄醇选自取代或未取代的视黄醇、取代或未取代的视黄醛、取代或未取代的维A酸(例如视黄酸或Retin A)、取代或未取代的异维A酸(例如,AccutaneTM)以及取代或未取代的阿利维A酸。在一些实施方案中,该类视黄醇是维生素A。在一些实施方案中,该类视黄醇是取代或未取代的第二代类视黄醇,其选自取代或未取代的阿维A酯和取代或未取代的阿维A。在一些实施方案中,该类视黄醇是取代或未取代的第三代类视黄醇,其选自取代或未取代的他扎罗汀、取代或未取代的贝沙罗汀以及取代或未取代的阿达帕林(adapalene)。

[0059] 在一些实施方案中,本文所述的第二组合物包含式1的二吡啶基甲烷:



其中R基团独立地选自氢原子和C1-C6烃取代基;并且其中吡啶基独立地选自吡啶-3-基和吡啶-2-基;并且其中吡啶基是未取代的,或被一个或多个C1-C6烃取代基取代。

[0060] 在一些实施方案中,本文所述的第二组合物包含未取代的3,3'-二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,本文所述的第二组合物包含未取代的3,3'-二吡啶基甲烷和维生素A化合物(例如,维生素A棕榈酸酯)。

[0061] 在一些实施方案中,本文所述的第二组合物包含BR-DIM。在一些实施方案中,本文所述的第二组合物包含BR-DIM和维生素A化合物(例如,维生素A棕榈酸酯)。

[0062] 在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物以足够低的递送剂量施用,该剂量足以避免毒性,同时仍保持所需的药效。在一些实施方案中,该第二组合物的递送剂量根据它是天然产物还是合成产物而不同。在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物的递送剂量根据二吡啶基甲烷是否已针对改善生物利用度进行调整来确定。在一些实施方案中,包含BR-DIM的第二组合物的递送剂量小于包含未针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物的递送剂量。

[0063] 在一些实施方案中,第二组合物的递送剂量为约10mg至约20mg、约15mg至约25mg、约20mg至约30mg、约25mg至约35mg、约30mg至约40mg、约35mg至约45mg、约40mg至约50mg、约45mg至约55mg、约50mg至约100mg、约55mg至约150mg、约60mg至约200mg、约65mg至约250mg、约70mg至约300mg、约75mg至约350mg、约80mg至约400mg、约85mg至约450mg、约90mg至约500mg、约95mg至约550mg、约100mg至约600mg、约110mg至约700mg、约120mg至约800mg、约130mg至约900mg、约140mg至约1000mg、约150mg至约1100mg、约200mg至约1200mg、约250mg至约1300mg、约300mg至约1400mg或约350mg至约1500mg。

[0064] 在一些实施方案中,第二组合物的递送剂量为至少10mg、至少15mg、至少20mg、至少30mg、至少40mg、至少55mg、至少65mg、至少75mg或至少100mg。

[0065] 在一些实施方案中,本文所述的第二组合物的递送剂量提供约10mg至约20mg、约15mg至约25mg、约20mg至约30mg、约25mg至约35mg、约30mg至约40mg、约35mg至约45mg、约40mg至约50mg、约45mg至约55mg、约50mg至约100mg、约55mg至约150mg、约60mg至约200mg、约65mg至约250mg、约70mg至约300mg、约75mg至约350mg、约80mg至约400mg、约85mg至约450mg、约90mg至约500mg、约95mg至约550mg、约100mg至约600mg、约110mg至约700mg、约120mg至约800mg、约130mg至约900mg、约140mg至约1000mg、约150mg至约1100mg、约200mg至约1200mg、约250mg至约1300mg、约300mg至约1400mg或约350mg至约1500mg的取代或未取代的二吡啶基甲烷的日剂量。

[0066] 在一些实施方案中,本文所述的第二组合物的递送剂量提供至少10mg、至少15mg、至少20mg、至少30mg、至少40mg、至少55mg、至少65mg、至少75mg或至少100mg的取代或未取代的二吡啶基甲烷的日剂量。

[0067] 在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物以任何上述剂量(若需要,包括更高剂量)施用。在一些实施方案中,包含已针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物以任何上述剂量(若需要,包括更高剂量)施用。在一些实施方案中,已针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷是BR-DIM。

[0068] 在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物是通过舌下或颊部途径施用的制剂。本文所用的术语“通过舌下或颊部途径施用的制剂”是指这样的药

物递送制剂,其中提供活性化合物以供跨过颊腔中的一个或多个膜吸收,该膜包括颊粘膜、颊侧龈、舌粘膜、舌下膜和软腭。该术语包括所有合适的固体和半固体剂型,包括锭剂、舌下片剂、颊部片剂(即,可置于舌下的制剂)、泡腾片剂、棒棒糖、胶囊、薄膜、喷雾剂和凝胶(例如,基于壳聚糖的凝胶、粘膜粘附凝胶)。术语“颊部”最广义地使用,是指作为整体的口腔。在一些实施方案中,包含通过舌下或颊部途径施用的制剂的组合物也适合于通过口服途径施用。

[0069] 在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物是通过口服途径施用的制剂。在一些实施方案中,通过口服途径施用的制剂是片剂、胶囊、凝胶、乳膏或油膏的形式。在一些实施方案中,包含通过口服途径施用的制剂的第二组合物也适合于通过舌下或颊部途径给药。

[0070] 在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物的递送剂量取决于给药途径。

[0071] 在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少10mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少15mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少20mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少25mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少30mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少35mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少40mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少45mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少50mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少55mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少65mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少70mg。在一些实施方案中,用于舌下或颊部施用的第二组合物的递送剂量为至少75mg。

[0072] 在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少10mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少15mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少20mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少25mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少30mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少35mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少40mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少45mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少50mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少55mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少65mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少70mg。在一些实施方案中,用于口服施用的第二组合物的递送剂量为至少75mg。

[0073] 在一些实施方案中,用于通过舌下或颊部途径以及通过口服途径施用的第二组合物的递送剂量是相同的。在一些实施方案中,用于通过舌下或颊部途径施用的第二组合物的递送剂量小于用于通过口服途径施用的递送剂量。

[0074] 在一些实施方案中,本文所述的第二组合物在剂量中包含取代或未取代的二吡啶

基甲烷,该剂量为日剂量的一部分,如日剂量的一半或日剂量的四分之一,因此以上述任何剂量的一半或四分之一存在。在这些实施方案中,每个剂量部分随时间分开服用,以在一整天内扩散剂量。

[0075] 在一些实施方案中,本文所述的第二组合物还包含取代或未取代的基于视黄酸的组分。在一些实施方案中,该基于视黄酸的组分以足够低的剂量施用,该剂量足以避免毒性,同时仍保持所需的药效。在一些实施方案中,该基于视黄酸的组分的递送剂量取决于它的生物利用度。在一些实施方案中,该取代或未取代的基于视黄酸的组分的生物利用度根据它是天然产物还是合成产物而不同。在一些实施方案中,该取代或未取代的基于视黄酸的组分的生物利用度可以根据它是否已针对改善其生物利用度进行调整而不同。在一些实施方案中,本文所述的第二组合物的递送剂量提供约0.05mg至约3mg、约0.1mg至约5mg、约1mg至约15mg、约10mg至约45mg、约25mg至约100mg、约75mg至约200mg、约150mg至约250mg的取代或未取代的基于视黄酸的组分的日剂量。在一些实施方案中,本文所述的第二组合物的递送剂量提供至少0.05mg、至少0.1mg、至少0.2mg、至少0.4mg、至少1mg、至少5mg或至少10mg的取代或未取代的基于视黄酸的组分的日剂量。在一些实施方案中,本文所述的第二组合物的递送剂量提供至多15mg、至多10mg、至多9mg、至多8mg、至多7mg、至多6mg、至多5mg、至多2.5mg、至多2mg、至多1mg或至多0.5mg的取代或未取代的基于视黄酸的组分的日剂量。

[0076] 在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷和可选的取代或未取代的基于视黄酸的组分的第二组合物的日剂量以一个或多个单位剂量的形式提供。在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷和可选的取代或未取代的基于视黄酸的组分的第二组合物的日剂量以2至4个单位剂量的形式提供。在这些实施方案中,这两个或更多个单位剂量在一天的过程中服用,如早晨服用一个单位剂量以及晚上服用一个单位剂量,或者在一天中均匀分开服用四个单位剂量,或者一天两次同时服用两个单位剂量。

[0077] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含含有CYP450酶调节剂的第一组分和含有取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组分。在一些情况下,包含CYP450调节剂的第一组分与包含至少一种选自CYP1A1、CYP1A2、CYP2A、CYP2B、CYP2B1、CYP2C、CYP2C6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A、CYP3A2、CYP3A4、CYP4A1和CYP4B1的一种或多种CYP-450酶的抑制剂的第一组分相同。在一些情况下,该CYP450调节剂包含选自CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19、CYP19A1或其组合的CYP450酶的调节剂。

[0078] 在一些实施方案中,第二组分包含取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些情况下,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组分与如上所述的包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物相同。在一些实施方案中,第二组分包含已针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,已针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷是Bioresponse-二吡啶基甲烷(BR-DIM)。在一些实施方案中,第二组分包含尚未针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,尚未针对改善生物利用度进行调整的取代或未取代的二吡啶基甲烷不是BR-DIM。在一些实施方案中,第二组分进一步包含取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含第三组分,所述第三组分包含取代或未取代的基于视黄酸的化合物。在一些情况下,该基于视黄酸的化合物与上述基于视黄酸的化合物相

同。

[0079] 在一些实施方案中,第一组分包含约10mg至约100mg所述CYP450酶调节剂。在一些实施方案中,第一组分包含约100mg至约200mg、约200mg至约300mg、约300mg至约400mg、约400mg至约500mg、约500mg至约600mg、约600mg至约700mg、约700mg至约800mg、约800mg至约900mg或约900mg至约100mg所述CYP450酶调节剂。在一些实例中,该CYP450调节剂是CYP1A2的调节剂,如槲皮素。在一些情况下,第二组分包含约15mg至约25mg、约25mg至约35mg、约35mg至约45mg、约45mg至约55mg、约55mg至约65mg、约65mg至约75mg、约75mg至约85mg或约85mg至约100mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些情况下,第二组分包含约45mg取代或未取代的二吡啶基甲烷。

[0080] 在一些实施方案中,所述药物组合物具有第一组分与第二组分之间的比例,所述比例(第一组分:第二组分)为约66:1、约45:1、约40:1、约35:1、约30:1、约25:1、约20:1、约15:1、约15:1、约14:1、约13:1、约12:1、约11:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:5、约1:10、约1:20或约1:30。在一些情况下,第一组分与第二组分之间的比例为约20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12.9:1、12.8:1、12.7:1、12.6:1、12.5:1、12.4:1、12.3:1、12.2:1、12.1:1、11:1、11.9:1、11.8:1、11.7:1、11.6:1、11.5:1、11.4:1、11.3:1、11.2:1、11.1:1、10.9:1、10.8:1、10.7:1、10.6:1、10.5:1、10.4:1、10.3:1、10.2:1、10.1:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1或1:1。

[0081] 在一些实施方案中,所述药物组合物使得第一组分的单剂量包含约300mg至约750mg所述CYP450酶调节剂,第二组分的单剂量包含约30mg至约90mg取代或未取代的二吡啶基甲烷,并且第三组分的单剂量包含约200 μ g至约1000 μ g维生素A化合物,如棕榈酸视黄酯。在一些实施方案中,所述药物组合物使得第一组分的日剂量包含约300mg至约2250mg所述CYP450酶调节剂,第二组分的日剂量包含约30mg至约270mg取代或未取代的二吡啶基甲烷,并且第三组分的日剂量包含约200 μ g至约3000 μ g维生素A化合物,如棕榈酸视黄酯。

[0082] 在一些情况下,所述药物组合物在相同剂型或不同剂型中包含第一和第二组分。在一些情况下,第二组分和第三组分在同一剂型中。剂型包括但不限于片剂、胶囊、舌下或颊部剂型。在某些情况下,第一组分在用于口服给药的剂型中,而第二组分在用于舌下或颊部给药的剂型中。

[0083] 在一些实施方案中,与不包含含有CYP450酶调节剂的第一组分的对照组合物相比,药物组合物中取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度、AUC、C_{max}提高。在一些情况下,生物利用度、AUC、C_{max}或其组合的提高为约1倍至约10倍、约10倍至约20倍、约20倍至约30倍、约30倍至约40倍、约40倍至约50倍、约50倍至约60倍、约60倍至约70倍、约70倍至约80倍、约80倍至约90倍或约90倍至约100倍。在一些实施方案中,与不包含含有CYP450酶调节剂的第一组分的对照组合物相比,药物组合物中取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低。在一些情况下,T_{max}的降低为约1倍至约10倍、约10倍至约20倍、约20倍至约30倍、约30倍至约40倍、约40倍至约50倍、约50倍至约60倍、约60倍至约70倍、约70倍至约80倍、约80倍至约90倍或约90倍至约100倍。

[0084] 在一些实施方案中,所述药物组合物使得与不含第一组分的对照组合物相比,所述CYP450调节剂对取代或未取代的二吡啶基甲烷的代谢降低了约0.1%至约10%。在一些情况下,降低百分比为约0.1%至约1%、约2%至约5%、约7%至约8%、约9%至约10%。在

一些实施方案中,所述药物组合物使得与不含第一组分的对照组合物相比,CYP1A2对取代或未取代的二吡啶基甲烷的代谢降低了约0.1%至约10%。在一些情况下,降低百分比为约0.1%至约1%、约2%至约5%、约7%至约8%、约9%至约10%。

[0085] 在一些实施方案中,所述药物组合物使得与不含第一组分的对照组合物相比,所述CYP450酶所代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比降低了约0.1%至约10%。在一些情况下,降低百分比为约0.1%至约1%、约2%至约5%、约7%至约8%、约9%至约10%。在一些实施方案中,所述药物组合物使得与不含第一组分的对照组合物相比,CYP1A2所代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比降低了约0.1%至约10%。

[0086] CYP450酶调节剂的非限制性实例包括槲皮素、黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、大豆、菜豆、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、十字花科蔬菜、葱属蔬菜、水芹、豆瓣菜、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、西兰花、辣椒粉、daizein、大蒜、苹果、杏、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、红茶、路易博士茶、itadori茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、葡萄、葡萄酒、花生、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、鱼油、迷迭香、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇、杨梅素、姜黄素、咖喱粉、虾青素、藻类、酵母、鲑鱼、鳕鱼、磷虾、虾、小龙虾、菊苣根或其组合。

制备方法

[0087] 在一些实施方案中,提供了制备用于本文所述治疗痤疮或红斑痤疮的方法的本文所述组合物的方法。在一些实施方案中,使用本文所述的方法,制备适合于舌下或颊部施用的组合物。在一些实施方案中,使用本文所述的方法,制备适合于口服施用的比较组合物。在一些实施方案中,使用本文所述的方法,制备既适合于舌下或颊部施用又适合于口服施用的组合物。

[0088] 在一些实施方案中,采用本领域已知的用于共混或混合组合物的各种组分的任何方法。在一些实施方案中,所采用的方法是用于共混和/或混合粉末的方法。在一些实施方案中,该方法包括将取代或未取代的二吡啶基甲烷与一种或多种药学上可接受的赋形剂和/或添加剂,以及任选地与取代或未取代的基于视黄酸的组分混合,以形成组合物。在一些实施方案中,取代或未取代的二吡啶基甲烷和取代或未取代的基于视黄酸的组分各自彼此分开地与一种或多种药学上可接受的赋形剂和/或添加剂混合,之后混合在一起,形成组合物。在一些实施方案中,在混合过程中,将取代或未取代的二吡啶基甲烷、取代或未取代的基于视黄酸的组分和/或药学上可接受的赋形剂依次加入混合物中。

[0089] 在一些实施方案中,调整药学上可接受的赋形剂的选择和共混方法,以克服组合物的任何混合、流动和填充问题或冲压问题。在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的组合物以微胶囊化形式提供,使得粉末颗粒具有聚集在一起的倾向。在一些实施方案中,使用为了避免产生浓度增加的活性成分的热点而修改的方法共混包含第一组分的组合物,所述第一组分包含取代或未取代的二吡啶基甲烷。在一些实施方案中,使用涉及短加工/共混时间的方法共混包含取代或未取代的二吡啶基甲烷和可选的取代或未取代的基于视黄酸的组分的组合物,以保护组合物免受光 and 空气的影响,其中该组合物是吸湿性的和光敏感的。在一些实施方案中,包含取代或未取代的二吡啶基甲烷和可选的取代或未取代的基于视黄酸的组分的组合物以粉末的形式制备,并且在储存期间保护该粉末免受光和空气的影响。

[0090] 在一些实施方案中,采用微晶纤维素、硅酸镁、磷酸三钙和硬脂酸镁(传统润滑剂)中的一种或多种作为药学上可接受的添加剂和赋形剂,用于制备本文所述的组合物,以有助于流动特性和/或润滑。在一些实施方案中,若需要,可使用本领域已知的其它药学上可接受的添加剂和赋形剂。在一些实施方案中,该组合物包含约50.0%至约65.0重量%的磷酸三钙。在一些实施方案中,该组合物包含约55.0%至约60.0重量%或约57.0至约59.0重量%的磷酸三钙。在一些实施方案中,该组合物包含约58重量%的磷酸三钙。在一些实施方案中,该组合物包含约58.3重量%的磷酸三钙。

[0091] 在一些实施方案中,希望所有成分正确共混以实现如本文所述的组合物的均匀胶囊填充。在一些实施方案中,希望所有成分正确共混以实现如本文所述的组合物的均匀胶囊填充。在一些实施方案中,V-共混器对于成功混合非常有效。在一些实施方案中,最小316级不锈钢容器用于混合过程。在一些实施方案中,在混合过程的开始、中间和结束中的一个或多个时间点进行筛分。在一些实施方案中,使用本领域已知的方法和技术完成确认共混均匀性的共混研究,以验证该方法和制剂。

[0092] 在一些实施方案中,将包含一种或多种细胞色素P450酶的调节剂的本文所述的第一组合物与本领域技术人员已知的药学上可接受的载体或赋形剂混合,并以包括但不限于以下的剂型施用:以汁液、粉末、片剂、悬浮液、乳化剂、胶囊、颗粒、锭剂、丸剂、悬浮体、烈酒(spirits)、糖浆和汽水(limonade)的形式口服施用;静脉内或以其它方式注射施用;以软膏、固体、悬浮液、粉末、软质物(paps)、栓剂、气雾剂、泥罨剂、搽剂、洗剂、灌肠剂和乳化剂的形式局部施用。在一些实施方案中,使用固体或液体形式的公知赋形剂。用于施用剂型的赋形剂的几个非限制性实例包括:粉末和其它口服粉末中的赋形剂,如乳糖、结晶纤维素、淀粉、糊精、磷酸钙、碳酸钙、合成和天然二氧化铝、氧化镁、干燥氢氧化铝、硬脂酸镁和碳酸氢钠;局部粉末中的赋形剂,如氧化锌、滑石、淀粉、高岭土、硼酸盐粉末、硬脂酸锌、硬脂酸镁、碳酸镁、沉淀碳酸钙、次没食子酸铋和硫酸铝钾粉末;液体中的赋形剂,如水、甘油、丙二醇、甜味糖浆、乙醇、脂肪油、乙二醇、聚乙二醇和山梨醇;软膏中的赋形剂,如疏水性或亲水性基质(包括油溶性基质、水溶性基质和悬浮基质),其通过混合脂肪、脂肪油、羊毛脂、凡士林、甘油蜡、日本蜡、石蜡、硫酸石蜡、树脂、高级醇、塑料、二醇、水或表面活性剂而制备。

[0093] 在一些实施方案中,本文讨论的第一组合物以本文考虑的任何形式施用,或者以本领域技术人员已知的其它方式施用。在一些实施方案中,第一组合物作为提取物、浓缩提取物或其它液体形式,以液体形式口服施用。

某些定义

[0094] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与请求保护的主体所属领域的技术人员通常所理解的含义相同的含义。如果本文存在多个术语定义,则以本节中的定义为准。

[0095] 应当理解,前面的一般性描述和以下的详细描述仅是示例性和说明性的,并不是对请求保护的主体任何主题的限制。在本申请中,除非另有特别说明,否则单数的使用包括复数。应当注意,如在本说明书和随附的权利要求书中所使用的,除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式。还应当指出,除非另有说明,否则“或”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括”以及其它形式如“包含”和“含有”的使用是非限制性的。

[0096] 如本文所用的,术语“约”与术语“大约”同义使用。作为说明,关于某些治疗有效的药物剂量使用术语“约”表示,稍微超出所引用的值的值,例如加或减0.1%至10%,也是有效的和安全的。

[0097] 术语“患者”、“受试者”或“个体”可互换使用。如本文所用的,这些术语是指患有病症等的个体,包括哺乳动物和非哺乳动物。这些术语均不要求个体受到医疗专业人员的照顾和/或监督。哺乳动物是哺乳动物纲的任何成员,包括但不限于人、非人灵长类动物,如黑猩猩,以及其它猿和猴物种;农场动物,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和豚鼠,等等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类、鱼类等。在本文提供的方法和组合物的一些实施方案中,个体是哺乳动物。在优选的实施方案中,个体是人。

[0098] 如本文所用的术语“治疗”、“处理”及其它语法等同语包括缓解、减轻或改善疾病或状况或其一种或多种症状,预防另外的症状,改善或预防症状的潜在代谢起因,抑制疾病或状况,例如,阻止疾病或状况的发展,减轻疾病或状况,引起疾病或状况的消退,减轻由疾病或状况引起的状况,或阻止疾病或状况的症状,并且意在包括预防措施。该术语还包括实现治疗益处和/或预防益处。所谓治疗益处是指根除或改善所治疗的潜在病症。此外,治疗益处也可如下实现:根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理症状,使得在个体中观察到改善,尽管该个体仍然患有潜在病症。对于预防益处,将组合物施用于有发生特定疾病的风险的个体,或报告疾病的一种或多种生理症状的个体,尽管尚未对该疾病作出诊断。

[0099] 如本文所用的,术语“施用”、“给药”等是指可用于将化合物或组合物递送至所需生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于舌下或颊部途径、口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内、血管内或输注)、局部和直肠施用。本领域技术人员熟悉可与本文所述的化合物和方法一起使用的施用技术。

[0100] 本文中关于制剂、组合物或成分所用的术语“可接受的”是指对所治疗的个体的一般健康没有持久的不利影响。

[0101] 如本文所用的术语“药学上可接受的”是指诸如载体或稀释剂的物质,其不会消除本文所述化合物的生物活性或性质,并且相对无毒,即,该物质可施用至个体而不会引起不希望的生物效应,或者不会以有害方式与包含它的组合物中的任何组分相互作用。

[0102] 如本文所用的术语“DIM”是指取代或未取代的二吡啶基甲烷化合物。

[0103] 如本文所用的术语“BR-DIM”或“BioResponse DIM”是指由BioResponse, LLC.提供的未取代的DIM。

[0104] 如本文所用的术语“最大浓度”或 C_{max} 是指在施用后并且在施用第二剂量之前,取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中达到的最大(或峰值)血清浓度。

[0105] 如本文所用的术语“达到最大浓度的时间”或 T_{max} 是指观察到 C_{max} 时的时间。

[0106] 如本文所用的术语“曲线下面积”或AUC或 AUC_{0-inf} 是指血浆中药物浓度对时间的曲线图中的曲线下面积,也称为定积分。

[0107] 如本文所用的术语“单位剂量”是指一种离散药物剂型中含有的取代或未取代的二吡啶基甲烷的量。含有单位剂量的药物剂型的实例包括但不限于片剂、胶囊、颊含片、舌下片剂、口腔崩解片剂、泡腾片剂、棒棒糖、糖锭、锭剂、液体溶液或悬浮液、包装在单个片剂或胶囊中的粉末或液体或固体晶体、乳膏、凝胶、软膏、洗液。

实施例

[0108] 以下具体的非限制性实施例应当被解释为仅是说明性的,而并非限制本公开的范围。无需进一步详细说明,相信本领域技术人员基于本文的描述可以最充分地利用本公开内容。

实施例1:联合疗法对DIM在血浆中的PK谱的影响

[0109] 本研究的目的是确定在单剂量或多剂量的CYP-450调节剂后施用的、使用上述任何方法合成并制备的二吡啶基甲烷 (DIM) 制剂在血浆中的药代动力学 (PK) 谱。参与者被分组为 (a) 组1:在先前剂量的CYP-450调节剂后施用DIM, (b) 组2:在没有先前剂量的CYP-450调节剂的情况下施用DIM。

[0110] 部分1:单次口服75mg剂量后,DIM制剂的血浆药代动力学

[0111] 组1和组2的参与者分别在有或没有先前剂量的CYP-450调节剂的情况下施用单次75mg剂量的DIM制剂。在基线时以及在第1天施用DIM制剂剂量后0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、9h从参与者抽取血液样品。

[0112] 部分2:每日两次给药持续4周后,DIM的药代动力学谱。

[0113] 在本研究的第二部分中,组1和组2的参与者分别在第1天至第28天施用或不施用先前剂量的CYP-450调节剂,每日两次施用单剂量的75mg DIM制剂。按照部分1所述的时间表,在治疗结束时采集血液样品。

[0114] 对于本研究的每个部分,对完成相应部分的所有受试者计算药代动力学参数,包括但不限于最大浓度 (C_{max})、到 C_{max} 的时间 (T_{max})、生物半衰期 ($t_{1/2}$) 以及浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-inf})。单室消除模型适合该数据。

实施例2:在单次和多次口服给药后,以及在用肝CYP酶活性和P-gp转运功能的特异性底物预先处理后,测定BioResponse二吡啶基甲烷 (BR-DIM) 的血浆水平

[0115] 本研究的主要目标是:

1. 在健康男性志愿者中单次和多次给药后,测量营养级、吸收增强的二吡啶基甲烷 (BR-DIM) BR-DIM在血浆中的药代动力学。

2. 通过测量这些酶 (5-药物探针混合物) /流出转运体的特异性底物的水平变化所评估的,确定DIM对某些肝CYP酶以及肠P-gp的活性的影响。

3. 在健康男性志愿者中,在口服施用特定营养级食品补充剂 (据报道是某些CYP酶的抑制剂或诱导剂) 后,测量这些补充剂对BR-DIM的PK谱的影响。

[0116] 部分1a

[0117] 所有参与者均在第一天接受每日一次口服剂量的安慰剂以及5-药物探针混合物和P-gp-s;采集9小时内 (1、2、3、4、6和9小时) 的血液和尿液样品,以确定特定CYP酶或转运体的活性,如通过各自的CYP探针底物的血浆和尿液水平所测量的。

[0118] 在适当的洗脱期后,给予单次口服剂量的75mg BioResponse二吡啶基甲烷 (BR-DIM),之后采集血液样品以确定BR-DIM的9h PK谱。

[0119] 部分1b

[0120] 在适当的洗脱期后,与5-药物探针混合物同时给予单次口服剂量的75mg BR-DIM,并采集血液和尿液样品,以确定各自的CYP探针底物或转运体的水平,以及BR-DIM的PK谱。

[0121] 示例性探针混合物含有:咖啡因 (用于研究CYP1A2的效果)、美托洛尔 (用于研究

CYP2D6的效果)、氯沙坦/塞来昔布(用于研究CYP2C9的效果)、咪达唑仑(用于研究CYP3A的效果)和非索非那定或其它抑制肠细胞流出转运体P-糖蛋白(P-gp)活性的非代谢药物。

[0122] 部分2

[0123] 参与者在第1-28天每日两次接受单次口服剂量75mg BR-DIM。在治疗结束时采集血液样品。在28天结束时,施用最后一次剂量的BR-DIM以及5-药物探针混合物。按照针对第1天描述的时间表采集血液和尿液样品。

[0124] 部分3

[0125] 一旦分析了部分2的结果,就向完成了部分1(a,b)和部分2的相同参与者施用一种或多种预期会抑制或诱导正在研究的肝CYP酶或转运体的营养级食品补充剂。此后,参与者接受与以上部分1和2中详述的相同的程序。在整个研究过程中定期采集血液和尿液(并且在纳入研究之前评估从饮食中获得的可替宁和DIM的尿液水平)。在完成研究干预后,在1周时随访参与者以记录任何观察到的不良反应。

[0126] 研究参与者是健康的男性和女性,采用以下示例性纳入标准:

1. 通过尿液可替宁检验确认为非吸烟者
2. 预期寿命 ≥ 12 个月
3. 血红蛋白 $> 10\text{g/dL}$
4. 绝对粒细胞计数 $> 1,500/\text{mm}^3$
5. 肌酐 $< 2.0\text{mg/dL}$
6. 白蛋白 $> 3.0\text{g/dL}$
7. 胆红素 $< 1.8\text{mg/dL}$
8. AST和ALT $< 110\text{U/L}$
9. 碱性磷酸酶 $< 300\text{U/L}$
10. 身体质量指数 ≤ 30
11. 没有急性、不稳定的、慢性或复发的疾病
12. 不是严格的素食者,或者在研究期之前不久或期间没有食用十字花科蔬菜。
13. 在过去2周内已停止食用十字花科蔬菜且同意在研究期间不予食用的参与者符合资格
14. 十字花科蔬菜包括西兰花、卷心菜(包括凉拌卷心菜)、花椰菜、小白菜、球芽甘蓝、芥蓝、羽衣甘蓝、苜蓿、芥菜、芜菁、萝卜和豆瓣菜
15. 在纳入研究之前两周以及整个研究期间,参与者必须避免食用葡萄柚或葡萄柚汁。在整个研究中也排除其它食品或补充剂。
16. 没有严重的药物变态反应或其它严重的不耐受或变态反应
17. 轻度的季节性变态反应是允许的
18. 没有慢性状况,包括头痛、烦躁不安、疲劳、头晕、视力模糊、失眠、鼻溢、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、更年期潮热/盗汗或临床上显著的经前期综合征
19. 没有严重的急性或慢性疾病
20. 不需要长期药物治疗
21. 研究治疗48小时内无酒精摄入
22. 过去3个月内未使用研究药物

23. 没有先前的化疗
24. 没有同时定期使用药物或激素
25. 药物或药物剂量最近没有变化
26. 没有同时定期使用补充剂或维生素
27. 没有同时使用非处方药或食品补充剂
28. 如果参与者是咖啡饮用者,则要求饮用习惯(咖啡饮料的数量或强度)在研究之前2周或期间不改变。

实施例3:通过预先施用CYP450调节剂改善红斑痤疮治疗的功效

[0127] 本研究的目的是确定在先前剂量的CYP调节剂后施用的二吡啶基甲烷(DIM)制剂在用DIM治疗4周后在治疗红斑痤疮中的功效。用于该研究的DIM制剂使用上述任何方法合成并制备。

[0128] 参与者被分组为(a)组1:在先前剂量的CYP调节剂后施用DIM,(b)组2:在没有先前剂量的CYP-450调节剂的情况下施用DIM。

[0129] 组1和组2的参与者在第1天至第28天分别在使用或不使用先前剂量的CYP-450调节剂的情况下口服或通过舌下途径每日两次施用单剂量75mg DIM制剂。研究完成后,要求参与者自我报告与红斑痤疮相关的某些皮肤参数,例如发红、潮红、干燥、红肿或肿胀。

实施例4:通过预先施用DIM改善痤疮治疗的功效

[0130] 本研究的目的是确定在先前剂量的CYP调节剂后施用的二吡啶基甲烷(DIM)制剂在用DIM治疗4周后在治疗痤疮中的功效。用于该研究的DIM制剂使用上述任何方法合成并制备。

[0131] 参与者被分组为(a)组1:在先前剂量的CYP调节剂后施用DIM,(b)组2:在没有先前剂量的CYP-450调节剂的情况下施用DIM。

[0132] 组1和组2的参与者在第1天至第28天分别在使用或不使用先前剂量的CYP-450调节剂的情况下口服或通过舌下途径每日两次施用单剂量75mg DIM制剂。研究完成后,评估研究参与者的与痤疮有关的皮肤生物物理参数,包括但不限于皮脂和角质层水合水平;经表皮失水值;pH;以及红斑和毛发生长参数,如生长期毛发的总数、密度和比例。

实施例5:在使用或不使用槲皮素的情况下服用的DIM+维生素A舌下制剂的多剂量PK研究

[0133] 临床假设:与单独使用ACCUMX SL相比,当ACCUMAX SL与槲皮素联合使用时,DIM的血浆暴露更大。

[0134] 研究目的:主要一评估补充槲皮素对ACCUMAX SL给药后血浆DIM水平的影响。

[0135] 研究终点:主要一施用槲皮素一周后舌下施用槲皮素和ACCUMAX (ACCUMAX SL) 2周,或者无治疗一周后施用ACCUMAX SL两周,治疗后的DIM血浆水平。

[0136] 研究设计:随机、开放标签、平行试验。

[0137] 群体:14名健康成年男性和女性。本研究不需要性别比例相等。

[0138] 纳入标准:

1. 参与者能够阅读并理解知情同意书(ICF),并了解研究程序。
2. 参与者已签署ICF。
3. 参与者愿意遵守给药时间表和相关的禁食要求。

4. 筛查时年龄在18至45岁之间。
5. 参与者是非尼古丁使用者(不吸烟或不使用其它尼古丁产品[例如,嚼用烟草、口香糖、贴片、电子烟])并且在筛查前3个月内未使用过所述产品
6. $BMI \geq 20$ 至 $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ 。
7. 在研究期间,愿意保持十字花科蔬菜食用习惯。
8. 从筛查开始以及在研究期间不会食用葡萄柚或葡萄柚汁。
9. 从筛查开始以及在研究期间不会食用食品补充剂或维生素。
10. 从筛查开始以及在研究期间,每周不会消耗超过14单位的酒精。
11. 在所有研究访视的48小时内不会饮酒。
12. 从筛查开始以及在研究期间愿意将其每日咖啡因摄入量限制在每天不超过500mg咖啡因。
13. 愿意使用可接受的避孕方式(包括禁欲、联合雌激素/孕酮药物或宫内避孕器具)的女性参与者。在使用激素避孕的情况下,参与者需要在筛查前稳定使用3个月,并同意在整个研究期间不对该使用进行任何改变。
14. 研究者认为,参与者在身体检查、自我报告的病史、生命体征、心电图(ECG)和常规实验室检查结果的基础上是健康的。
15. 参与者在研究期间可以参加访视。

[0139] 排除标准:

1. 在加入本研究后6个月内用类视黄醇治疗。
2. 严重的药物变态反应或其它严重的不耐受。包括但不限于对维生素A或DIM的已知敏感性,或研究者认为应禁止参与者参与的任何变态反应史。
3. 根据研究者判断,显著的急性、不稳定的、慢性(包括头痛、烦躁不安、疲劳、头晕、视力模糊、失眠、鼻溢、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、更年期潮热/盗汗或临床上显著的经前期综合征)或复发性医疗状况。
4. 由研究者确定,临床上显著的精神、心血管、呼吸、肝、肾、胃肠、内分泌、神经(特别是重症肌无力)、免疫学或血液学疾病或异常。
5. 既往化疗治疗。
6. 目前正在参与使用研究或非研究药物或装置的另一项研究,或在签署ICF前3个月内参加了另一项临床试验。
7. 参与者的临床实验室检验值在筛查时超出可接受的参考范围,其值被研究者视为具有临床意义。
8. 参与者经乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体或HIV抗体筛查呈反应性。
9. 通过尿妊娠试验确认为怀孕,或母乳喂养/哺乳期女性。
10. 参与者对槲皮素或其成分中的任何成分具有已知的变态反应史。
11. 目前每天食用超过两份十字花科蔬菜。
12. 目前正在同时定期服用处方药或激素(口服避孕药除外)
13. 从筛查开始以及在研究期间使用非处方药或草药(非处方镇痛药、感冒药和抗组胺药除外)。
14. 在访视1前12个月内,有酒精、麻醉剂、苯二氮草类或其它物质滥用或依赖史。

15. 在Surrey CRC的任何一次访视时尿液药物筛查均呈阳性 (即安非他命、巴比妥类药物、苯二氮䓬类、大麻素类、可卡因或阿片类药物)。不允许重复检验。

16. 筛查时尿液可替宁检验呈阳性。不允许重复检验。

17. 任何Surrey CRC访视时酒精呼气检测均呈阳性。不允许重复检测。

18. 参与者报告在给药前28天内捐献超过150ml血液或捐献血浆。

19. 研究者认为会影响参与者满足方案要求或完成研究的能力的任何状况。

[0140] 该方案不允许豁免。

[0141] 参与者的研究中止和退出:任何参与者都可以随时自愿中止参与本研究。研究者还可以自行决定随时中止参与者参与本研究,如果符合以下任何一个标准,则必须中止:

- 任何访视时酒精呼气检测呈阳性。
- 任何访视时滥用药物或可替宁的尿液检验呈阳性。
- 任何访视时妊娠检验呈阳性。
- 在整个研究过程中同时使用任何可能干扰研究结果、参与者安全性和研究产品的药物。
- 研究者认为会损害参与者满足方案要求或完成研究的能力的其它任何原因。

[0142] 终止的原因记录在病例报告表(CRF)中。

[0143] 参与者可以出于以下原因提前退出(或被撤出)研究:

撤回同意。

- AE(必须完成AE部分)。
- 方案偏差。
- 无法随访。
- 其它(必须指定)。

[0144] 如果参与者在随机分配研究治疗(访视2)之前中止/退出,他们将被视为筛查失败。可以替换筛查失败者,以确保有14名参与者被随机化,以确保有12名参与者完成访视4。

[0145] 如果在访视2时随机化后发生提前中止/退出,必须进行随访。所执行的程序应按照研究流程图上指出的研究结束(EOS)访视。

[0146] 研究产品(制剂、给药途径和剂量方案):

- 槲皮素(食品补充剂)
 - 作为口服制剂给予的每日一剂500mg槲皮素
 - 每日服用,持续3周(治疗组A)(第1-21天)
 - 在早晨醒后2小时内且用食前服用
 - 已选择每日服用500mg剂量的槲皮素,因为这是通常建议用作食品补充剂的最低剂量。
- ACCUMAX SL(食品补充剂)
 - 口服微胶囊化二吡啶基甲烷和维生素A作为舌下(SL)制剂给予
 - 在A组和B组中,每天两次服用一片SL片并使其在舌下溶解,持续14天(第8-21天)
 - SL片在禁食一夜至少8小时后的早晨和晚上睡前服用(不用食)
 - 每片SL片含有45mg DIM和400μg视黄醇当量(RE),45mg DIM和732.8μg棕榈酸视黄酯,或45mg DIM和400μg棕榈酸视黄酯

☐ 总日剂量为90mg DIM和800μg视黄醇当量

☐ 已选择日剂量为90mg DIM和800μg RE,因为这与全球销售多年的胶囊制剂SKIN ACCUMAX™的每日口服剂量相当。

[0147] PK参数:血浆PK浓度。

[0148] 主要安全性参数:不良事件

[0149] 评估时间表:

- 访视1-筛查(第-28天至第-1天)

☐ 知情同意

☐ 人口统计学

☐ 病史

☐ 伴随药物

☐ 全面身体检查

☐ ECG

☐ 身高/体重/BMI

☐ 血液样品的血液学、生物化学、病毒学

☐ 尿液分析

☐ 尿液滥用药物

☐ 尿液可替宁

☐ 尿妊娠(仅限女性参与者)

☐ 呼气酒精

☐ 生命体征:血压、心率、口腔温度、呼吸频率

☐ 纳入/排除标准的评估

- 访视2-第1天

☐ 纳入/排除标准的评估

☐ 随机化

☐ 尿妊娠(仅限女性参与者)

☐ 尿液滥用药物

☐ 尿液可替宁

☐ 呼气酒精

☐ 产品(仅限槲皮素)分配给A组

☐ A组给药(在访视时服用单剂量)

☐ 不良事件

☐ 伴随药物

[0150] 然后,A组参与者在在家中每天一次自我给药,持续7天。给药时间记录在日记中。参与者应在醒后2小时内且用食前服用该剂量。

- 访视3-第8天

☐ 纳入/排除标准的评估

☐ 尿妊娠(仅限女性参与者)

☐ 尿液滥用药物

- 尿液可替宁
- 呼气酒精
- 产品 (仅限槲皮素) 回收问责
- 产品 (用于A组的槲皮素和ACCUMAX SL, 或用于B组的仅ACCUMAX SL) 分配
- 给药 (这几天两组患者在访视时服用剂量)
- 不良事件
- 伴随药物

[0151] 然后参与者离开SCRC并在家中自行给药2周。所有参与者必须每天两次服用ACCUMAX SL (禁食一夜至少8小时后早晨一次, 晚上睡前一次 (不用食))。早晨与晚上剂量之间必须间隔至少8小时。也服用槲皮素的A组参与者必须在醒后2小时内且用食前服用, 每日一次。这可以与ACCUMAX SL同时进行。给药时间记录在日记中, 并记录参与者注意到的任何不良事件。

- 访视4-第21天

- 纳入/排除标准的评估
- 尿妊娠 (仅限女性参与者)
- 尿液滥用药物
- 尿液可替宁
- 呼气酒精
- 生命体征
- 全面身体检查
- 产品 (Quercetin和ACCUMAX) 回收问责
- 产品分配 (槲皮素和ACCUMAX SL (A组) 或仅ACCUMAXSL (B组))
- 给药 (这几天两组患者在访视时服用剂量)
- PK血液采样—0 (给药前)、0.5、1、1.5、2、3、4、6、9、12小时
- 不良事件
- 伴随药物

- 参与者在家庭中每天服用以下研究产品:

- A组: 槲皮素1周, 然后2周槲皮素和ACCUMAX SL
- B组: 不使用槲皮素1周, 然后2周仅ACCUMAX SL

- 在家中给药时, 参与者还完成日记, 以记录给药时间、不良事件和伴随药物。

• 随机分配到A组的参与者需要在早晨醒后2小时内且在食用任何食物前服用槲皮素 (访视2、3和4除外)。ACCUMAX SL片剂必须在禁食一夜至少8小时后的早晨和晚上睡前服用 (不用食)。每个产品理想地应该在早晨和晚上的相同时间服用。早晨与晚上剂量之间必须间隔至少8小时。要求参与者在日记中记录他们的给药时间。

• 如果参与者错过单剂量, 则应在此后尽快服用。如果错过多于一个连续剂量, 则应保持正常给药方案并记录方案偏差以便在数据锁定时可能排除。

[0152] 研究限制: 在研究期间, 要求参与者遵守以下限制:

• 饮食限制: 参与者必须同意在研究期间保持其十字花科蔬菜的习惯摄入量。每天食用超过两份十字花科蔬菜者将被排除。参与者还必须愿意在研究期间不食用葡萄柚或葡萄

柚汁。在Surrey CRC进行访视4时,参与者必须只食用提供的食物和饮料。

- 酒精限制:参与者必须在所有研究访视前48小时不饮酒,并接受酒精呼气检测以确保合规。在整个研究中,参与者每周不应消耗超过14单位的酒精[注意:1单位相当于大约半品脱 (250mL) 的4%啤酒或1 (25mL) 测量单位的烈酒或约半杯 (76mL) 13%葡萄酒]。

- 咖啡因限制:参与者在研究期间每天不得摄入超过500mg咖啡因 (4-5杯浓咖啡)。

[0153] 禁用药物和非药物治疗:参与者在研究过程中 (从筛查开始) 禁止服用药物 (包括食品补充剂和维生素),口服避孕药以及偶尔使用的对乙酰氨基酚和布洛芬、感冒药和抗组胺除外。如果给参与者开出任何药物 (包括乳膏、软膏、吸入剂) 或者如果他们购买任何非处方药 (OTC) (包括草药),例如从药房、超市或健康食品商店购买,他们必须在下次访视时报告药物/草药制剂的名称、剂量、日期和治疗持续时间,以及使用原因,随后记录在源文件和CRF中。在每次评估访视时,询问参与者有关从最后一次评估访视起的时间内使用伴随药物的情况。如果参与者服用上述任何一种药物,他们将退出研究。从筛查开始和整个研究期间服用的任何药物必须记录在源文件和CRF中,其中包括药物名称、剂量、给药日期和使用原因。

[0154] 数据分析:在ACCUMAX SL组与ACCUMAX SL加槲皮素组之间比较血浆DIM浓度的药理学参数 (AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 T_{max} 和 C_{max} 、 C_{min} 、 K_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 T_{lag})。如果需要,对浓度>0的时间0调整参数。

[0155] 研究期持续时间 (每名参与者):3周加筛查期。预定访视总数为4。

[0156] 研究流程图:

程序	访视 1	访视 2	访视 3	访视 4 (EOS)
	筛查 (第 -28 -1 天)	第 1 天	第 8 天	第 21 天
书面知情同意	X			
人口统计学数据	X			
病史	X			
全面身体检查	X			X
生命体征 ^a	X			X
纳入/排除标准的评估	X	X	X	X
身高、体重、BMI	X			
伴随药物	X	X	X	X
12 导联心电图 (ECG)	X			
实验室安全性 ^b	X			
尿液分析	X			
酒精呼气检测	X	X	X	X
尿液滥用药物检验	X	X	X	X
尿液可替宁	X	X	X	X
尿妊娠检验 ^c	X	X	X	X
随机化		X		
产品回收问责			X	X
产品 (仅限槲皮素) 分配:		X	X	X ^e

程序	访视 1	访视 2	访视 3	访视 4 (EOS)
	筛查 (第 -28 -1 天)	第 1 天	第 8 天	第 21 天
仅 A 组				
产品 (ACCUMAX SL) 分配: A 组和 B 组			X	X ^e
访视期间在 SCRC 给药		X	X	X ^e
不良事件		X	X	X
PK 血液采样 ^d				X ^e
在家中给药		参与者每日完成		
给药日记		参与者每日完成		

^a 心率、血压、口腔温度、呼吸频率

^b 血液学、生物化学、病毒学、尿液分析

^c 仅限女性参与者

^d PK时间点 - 0 (给药前)、0.5 (+/- 1 min)、1 (+/- 1 min)、1.5 (+/- 1min)、2 (+/-

1min)、3(+/-5min)、4(+/-5min)、6(+/-5min)、9(+/-5min)、12(+/-5min) 小时

^e 如果EOS (研究结束) 访视则无

[0157] 研究数据参数:

- 药代动力学采样参数

○采样时间:在相对于给药的以下指定时间点抽取血液

[0158] 给药前(0)、0.5(+/-1min)、1(+/-1min)、1.5(+/-1min)、2(+/-1min)、3(+/-5min)、4(+/-5min)、6(+/-5min)、9(+/-5min)、12(+/-5min) 小时。

[0159] 用于药代动力学分析的血液样品总数为每名参与者10个。

[0160] 这些样品的采集、处理和运输要求在单独的研究特定文件中描述。

○生物分析方法:由分析实验室测定血浆样品的DIM浓度。

○血液样品体积:每个PK样品的血液体积为5ml。因此,在访视4期间共采集约55ml。

- 安全性参数:根据研究流程图(见5.1节),在预定的时间点进行身体检查、实验室安全性检验(血液化学、血液学和尿液分析)、生命体征测量和12导联心电图。如果研究者认为在临床上有必要,这些程序也可以在非计划的时间点进行。研究程序的详细描述可以在研究流程图中找到。

○生命体征:生命体征包括:仰卧位5分钟后的舒张压和收缩压测量值、心率、口腔温度和呼吸频率。它们在访视1和4时获得。

○ECG:在筛查访视时,必须在仰卧位休息约10分钟后进行12导联ECG。

○临床实验室评估:在筛查时进行以下实验室分析,取大约12ml:

- 血液学:血红蛋白、血细胞比容、白细胞计数、红细胞计数和血小板

- 血液化学:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白、碱性磷酸酶、天冬氨酸酶氨基转移酶(AST)、血尿素氮(BUN)、钙、氯、肌酐、eGFR、脂质、镁、磷、钾、钠、总胆红素和总蛋白质。

- 病毒学:(乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体、HIV抗体)。

- 尿液分析用试纸条进行,以评价蛋白质、葡萄糖、pH、酮、比重、胆红素、亚硝酸盐、白细胞、血液/血红蛋白。如果量试纸条结果异常并且被认为具有临床意义,则可以进行显微镜检查。

[0161] 如果在筛查时实验室结果超出参考范围并且被医生视为NCS,那么它们不需要重复,临床上显著的结果可以由研究者自行决定重复一次。

[0162] 安全性监控:所有参与者都收到一张表明参与研究的信息卡,记载有研究现场联系人的姓名、地址和电话号码,以便在紧急情况下获取信息。

- 不良事件(AE):从随机化开始并且在3周的研究时间内收集AE。要求参与者在家庭中给药时在他们的给药日记中记录任何AE。此外,在参与者参加每次研究访视时,会问及他们任何记录的AE,以及是否有任何额外的AE。

- 安全性参数的说明:

○被报告为AE和SAE的安全性评估异常:任何异常的安全性评估(例如,生命体征测量),包括那些相对于基线恶化并且在研究者的医学和科学判断下被认为具有临床意义的评估,应记录为AE或SAE。然而,任何与基础疾病相关的有临床意义的安全性评估,除非由研究者判断为比针对参与者的状况所预期的更严重,否则不应报告为AE或SAE。

○妊娠:临床研究参与者或临床研究参与者的配偶的任何妊娠必须以与SAE相同的方

式报告。妊娠并发症和出于医疗原因的选择性终止也必须报告为AE或SAE。自然流产必须报告为SAE。在参与研究期间发生的任何妊娠必须使用临床试验妊娠表来报告。为确保参与者的安全,每次妊娠必须在24小时内报告给资助者。首席研究员(PI)必须评估参与者是否应退出研究。必须对妊娠进行随访,以确定结果(包括提前终止)和母婴状态。任何与妊娠有关的SAE,如果在参与者完成研究后才引起研究者注意,并且研究者认为可能与研究产品有关,必须及时报告给资助者。

○AE的定义:在施用药品的患者或临床试验受试者中发生的任何不良医疗事件,并且不一定与该治疗有因果关系。

注意:因此,无论是否与研究产品相关,AE都可以是与使用研究产品暂时相关的任何不利的和非预期的指征(包括异常的实验室发现)、症状或疾病(新的或加重的)。符合AE定义的事件包括:

- 慢性或间歇性预先存在的疾病的恶化,包括病况的频率和/或强度的增加
- 在研究产品给药后检测或诊断的新状况,即使它可能在研究开始之前已经存在
- 疑似相互作用的体征、症状或临床后遗症
- 疑似研究产品或伴随药物用药过量的体征、症状或临床后遗症(用药过量本身不被报告为AE/SAE)。

不符合AE定义的事件包括:

- 医疗或手术程序(例如内窥镜检查、阑尾切除术);导致该程序的状况是AE。
- 未发生不良医疗事件的情况(社会和/或便利入院)。
- 在研究开始时存在或检测到的预先存在的疾病或状况的预期日间波动,其不会恶化。
- 正在研究的疾病/病症或正在研究的疾病/病症的预期进展、体征或症状,除非比针对参与者的状况所预期的更严重。

○SAE的定义:SAE是任何不良的医学事件,其在任何剂量下:

- 导致死亡:通常,不应将死亡报告为事件。死亡被视为事件的结果,而不是事件本身。如果死因不明,死亡可能最初被报告为事件。但是,必须尽一切努力提供后续报告,以便在有足够数据时确定可能的死亡原因。必须报告在研究期间发生的死亡或在停用研究产品后4周内引起研究者注意的死亡,无论是否认为是由于研究产品造成的。

■是危及生命的:注意:“严重”定义中的“危及生命”一词是指参与者在事件发生时有死亡风险的事件。它并不是指假设可能已导致死亡的事件,如果它更严重的话。

■需要住院或延长现有住院时间:注意:一般而言,住院表示参与者在医院或急诊病房停留(通常至少需要过夜),以便进行观察和/或不适合在医生办公室或门诊进行治疗。住院期间发生的并发症是AE。如果并发症延长住院时间或满足任何其它严重标准,则该事件是严重的。如果对“住院”是否发生或是否必要有疑问,应认为AE是严重的。住院以选择性治疗相对于基线没有恶化的先前存在的病况不被视为AE。

■导致永久的或显著的残疾/失能:注意:术语残疾意味着个人行使正常生活功能的能力遭受重大破坏。该定义不打算包括医学意义相对较小的经历,如无并发症的头痛、恶心、呕吐、腹泻、流感或意外创伤(例如脚踝扭伤),其可能干扰或阻止日常生活功能但不构成实质性破坏。

■是先天性异常/出生缺陷。

■在决定报告是否适合于其它情况时,必须进行医学或科学判断,这些情况例如是可能不会立即威胁生命或导致死亡或住院但可能危及参与者或可能需要医疗或手术干预以防止以上定义中列出的一种或其它后果的重要医疗事件。这些也应该被认为是严重的。此类事件的实例是侵袭性或恶性肿瘤、在急诊室或家中强化治疗变应性支气管痉挛、不导致住院的恶血质或抽搐或者药物依赖性或者药物滥用的发展。

• 评估和记录AE:研究者或被指定者负责检测、记录和报告符合AE或SAE定义的事件。这些必须记录在源AE表格和/或CRF中。

对于所有AE,必须在CRF的AE页上评估和记录以下内容:

- a) AE的描述
- b) 开始日期和时间
- c) 结束日期和时间
- d) 严重程度,即轻度、中度、重度(见下)
- e) 与研究产品的关系-由研究医生完成
- f) 对研究药物采取的行动
- g) 需要采取的行动/治疗,例如对乙酰氨基酚
- h) 后果
- i) 严重性(参见SAE部分)

从给予第一剂研究产品之时开始直到后续接触时,收集SAE和AE。然而,任何被评估为与研究参与(例如产品、方案要求的程序、侵入性测试或现有治疗的变化)相关的SAE将从参与者同意参与研究之时起直至并包括任何后续接触时进行记录。所有SAE将在24小时内报告给资助者。

• 事件强度:AE的强度定义如下:

- 轻度短暂症状,无需治疗,不干扰参与者的日常活动,容易耐受。
- 中度有明显症状,中度干扰参与者的日常活动,通过简单的治疗措施通常得以改善。
- 重度明显干扰参与者的日常活动,需要强化治疗性干预,使人丧失能力。

术语“严重的”是强度的量度:因此,SAE不一定是严重的。例如,持续数小时的恶心可能被评为严重的,但可能不是临床上严重的。

• 与研究产品的关系:每个AE与研究产品的关系必须由具有医学资质的人员记录为以下情况之一:

○绝对不相关-AE被判断为明确且无疑地仅由于与所给予的测试产品绝对无关的外部原因(例如,疾病、环境)并且不符合所列出的其它任何药物关系的标准。

○可能不相关-通常,此类别适用于符合以下标准的AE(当然必须符合前两个标准):

1. 它不遵循产品施用的合理时间顺序。
2. 它可能容易地由参与者的临床状态、环境或毒性因素或施用于参与者的其它治疗模式产生。

3. 它不遵循对被怀疑产品的已知响应模式。

4. 当重新施用该产品时,它不再出现或恶化。

○可能相关-此类别适用于与测试产品施用似乎不太可能关联但不能确定排除的那些

AE。如果或在以下情况下,AE可被视为可能与产品相关:

1. 它遵循产品施用的合理时间顺序。
2. 它可能由参与者的临床状态、环境或毒性因素或对参与者施用的其它治疗方式产生。
3. 它遵循对被怀疑产品的已知响应模式。

○可能相关-此类别适用于那些高度确定性地被认为与测试产品相关的AE。如果出现以下情况,AE可被视为可能与产品相关:

1. 它遵循产品施用的合理时间顺序。
2. 它不能通过参与者的临床状态、环境或毒性因素或其它模式的已知特征来合理地解释。
3. 它在停止或减少剂量时消失或减少(有一些重要的例外,当AE在产品中止时不消失时,产品相关性仍然明显存在)。
4. 它遵循对被怀疑产品的已知响应模式。
5. 它在重新激发时再次出现。

○绝对相关-此类别适用于那些被认为与测试产品明确相关的AE。如果出现以下情况,AE可被视为绝对相关:

1. 有证据表明暴露于测试产品。
2. 它遵循产品施用的合理时间顺序。
3. 它不能通过参与者的临床状态、环境或毒性因素或其它模式的已知特征来合理地解释。
4. AE更可能由测试产品来解释,而不是由任何其它原因来解释。
5. 停止激发是积极的。
6. 重新激发(如果可行)是积极的。
7. AE显示出与先前对测试产品或测试产品类别的了解一致的模式。

• SAE的预期:对于本研究,如果不良反应的性质和严重程度与IB中列出的有关所述研究产品的信息不一致,则该不良反应是“意外的”。具有医学资质的人员必须指定期望值。

• 及时向资助者报告SAE和其它事件:一旦研究人员确定事件符合对该事件的方案定义,将SAE和妊娠立即报告给资助者,如下表所述。

	初始报告		对先前报告的随访信息	
事件类型	时间范围	文件	时间范围	文件
所有 SAE	24 小时	“SAE”表	24 小时	更新的 “SAE”表
妊娠	24 小时	妊娠通知表	24 小时	妊娠随访表

无论是否被认为是由于任何研究产品,在第一剂产品的28天内引起研究者注意的SAE

必须在上述时间线内报告。

• AE的治疗和随访:所有AE必须记录并进行随访,直至该事件得到解决或充分解释,即使在参与者完成他/她的试验治疗后也是如此。在任何SAE的情况下,必须对参与者进行随访,直到临床恢复完成并且实验室结果恢复正常或直到进展稳定为止。这可能意味着在参与者完成临床试验后将继续进行随访,并且资助者可能会要求进行额外的调查。研究完成后由参与者自发报告给研究者并且研究者认为有合理可能性地由研究产品引起的SAE必须与针对研究期间报告的SAE相同的方式进行处理。如果出现无法解释的临床异常实验室检查值,则必须立即重复检查并进行随访,直至结果恢复到正常范围内和/或给出对该异常的充分解释。如果确定了明确的解释,则必须将其记录在CRF上。

• 打破双盲代码:这是一项开放标签研究,因此不需要。

• 研究产品的过量用药

○本方案对过量用药的定义:过量用药被定义为参与者是否以超过方案规定的剂量意外或故意服用了作为方案一部分施用的任何研究产品。研究者或报告医师必须评估过量用药事件是具有AE的事件还是没有AE的事件。所有过量用药必须报告给资助者。

○过量用药的管理:在本临床研究的背景下,研究产品的过量用药可以采用一般的症状和支持措施进行管理。

[0163] 分析:

• 主要终点:与单独的ACCUMAX SL相比,ACCUMAX SL加槲皮素后DIM的参数 AUC_{inf} 的相对生物利用度。

• 次要终点:在研究的两个部分之间对血浆DIM浓度时间谱的以下参数的平均值进行统计学比较

○ AUC_{0-t}

○ C_{max}

○ C_{min}

○ T_{max}

○ T_{lag}

○ K_{elim}

○ $T_{1/2}$

○清除率

另外,适当调整参数 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 和 C_{max} ,其中在时间0时的血浆浓度可以被量化为接近单次给药。

在锁定数据库之前,试验统计员准备SAP,其由试验统计员、首席研究员和资助者正式批准并签字。

接受至少一剂研究产品的所有参与者被包括在安全性分析中。不进行正式的统计分析。

实施例6:使用或不使用CYP450酶调节剂服用的DIM+维生素A的多剂量PK研究

[0164] 除非另有说明,否则本研究的参数与上述实施例5中公开的相同。

[0165] 研究终点:主要—以下治疗后的DIM血浆水平:施用一周CYP450酶调节剂(例如,槲皮素)接着施用2周CYP450酶调节剂和DIM+维生素A或不治疗一周然后施用2周DIM+维生素

A。在一些情况下,口服施用DIM+维生素A。在一些情况下,舌下御用DIM+维生素A。

[0166] 研究产品(制剂、给药途径和剂量方案):

- CYP450酶调节剂

- 作为口服制剂给予的一次日单剂量约100mg至约1000mg

- 每日服用持续3周(治疗组A)(第1-21天)

- 在早晨醒后2小时内且用食前服用

- DIM+维生素A

- 口服或舌下制剂

- 在A组和B组中每天服用两次,持续14天(第8-21天)

- 片剂在禁食一夜至少8小时后的早晨以及晚上睡前服用(不用食)

- 每天约30mg至约200mg的DIM剂量

- 每天约200μg至约2000μg的维生素A剂量

[0167] 数据分析:比较DIM+维生素A组和DIM+维生素A加CYP450酶调节剂组的血浆DIM浓度的药理学参数(AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 T_{max} 和 C_{max} 、 C_{min} 、 K_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 T_{lag})。如果需要,参数针对浓度>0的时间0进行调整。

DIM的其它示例性制剂:

[0168] 生物可用的DIM(BR-DIM):BioResponse-二吡啶基甲烷(喷雾干燥的二吡啶基甲烷);BR-DIM。BR-DIM由嵌入由阿拉伯胶NF和麦芽糊精NF组成的较大颗粒(约10-50μm)中的纯DIM、磷脂酰胆碱和维生素E PEG琥珀酸酯NF的小无定形颗粒组成。胶体二氧化硅NF也以低浓度添加作为加工助剂。BR-DIM用作部分加工产品,提供溶解形式的DIM,其然后用于制备皮肤ACCUMAX™舌下片剂。

[0169] ACCUMAX舌下片剂的示例性制剂

原料名称	mg/片
BR-DIM	150 (= 35.8 mg DIM)
维生素 A 棕榈酸酯	400 μg 视黄醇当量 (188.2 μg 棕榈酸视黄酯)
赋形剂:	
山梨醇 BP	363
甘露醇 PhEur.	150
淀粉 1500	100
其它成分< 100 mg/片	
片重	1,000

[0170] ACCUMAX胶囊的示例性制剂

原料名称	Mg/片
BR-DIM	75 (= 17.9 mg DIM)
维生素 A 棕榈酸酯	200 µg 视黄醇当量 (366.4 µg 棕榈酸视黄酯)
磷酸三钙	175
其它成分< 100 mg/片	
片重	318

[0171] ACCUMAX舌下安慰剂片剂的示例性制剂

原料名称	mg/片
山梨醇BP 393	393
甘露醇Ph.Eur. (200目)	250
甘露醇 (80%) 玉米淀粉 (20%)	106
玉米淀粉100	
其它成分<100mg/片	
片重	1000

某些实施方案

[0172] 实施方案1提供了一种治疗有需要的受试者的痤疮的方法,其包括联合疗法,该联合疗法包括施用包含一种或多种CYP450酶的调节剂的第一组合物和包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物。

[0173] 实施方案2提供了实施方案1的方法,其中所述联合疗法进一步包括施用包含取代或未取代的基于视黄酸的组分的第三组合物。

[0174] 实施方案3提供了实施方案2的方法,其中所述基于视黄酸的组分是维生素A。

[0175] 实施方案4提供了实施方案1-3中任一项的方法,其中所述维生素A被包含在包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物中。

[0176] 实施方案5提供了实施方案1-4中任一项的方法,其中所述第一和第二组合物通过口服途径施用。

[0177] 实施方案6提供了实施方案1-5中任一项的方法,其中在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前,施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP450酶的调节剂的第一组合物。

[0178] 实施方案7提供了实施方案1-6中任一项的方法,其中所述一个或多个剂量的第一组合物在施用所述第二组合物之前约1天至约21天施用。

[0179] 实施方案8提供了实施方案1-6中任一项的方法,其中所述一个或多个剂量的第一组合物在施用所述第二组合物之前约1小时至约30小时施用。

[0180] 实施方案9提供了实施方案1-8中任一项的方法,其中所述第一组合物的第一剂量在施用第二组合物之前约24小时施用,而第一组合物的第二剂量在施用第二组合物之前约12小时施用。

[0181] 实施方案10提供了实施方案1-5中任一项的方法,其中所述第一和第二组合物同时施用。

[0182] 实施方案11提供了实施方案1-9中任一项的方法,其中施用第一组合物以调节包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19和CYP19A1的一种或多种CYP450酶。

[0183] 实施方案12提供了实施方案1-11中任一项的方法,其中第一组合物包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、大豆、菜豆、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、十字花科蔬菜、葱属蔬菜、水芹、豆瓣菜、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、辣椒粉、daizein、大蒜、苹果、杏、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、红茶、路易博士茶、itadori茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、葡萄、葡萄酒、花生、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、鱼油、迷迭香、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇、杨梅素、姜黄素、咖喱粉、鱼油、迷迭香、虾青素、藻类、酵母、鲑鱼、鳕鱼、磷虾、虾、小龙虾和菊苣根。

[0184] 实施方案13提供了实施方案1-11中任一项的方法,其中施用第一组合物以抑制包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19和CYP19A1的一种或多种酶。

[0185] 实施方案14提供了实施方案13的方法,其中第一组合物包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、苹果、杏、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、红茶、辣椒粉、daizein、菜豆、大蒜、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、葡萄酒、花生、itadori茶、水芹、豆瓣菜、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、葱属蔬菜、鱼油、迷迭香、菊苣根、路易博士茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇和杨梅素。

[0186] 实施方案15提供了实施方案13的方法,其中第一组合物包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、苹果、杏、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、红茶、辣椒粉、daizein、菜豆、大蒜、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、葡萄酒、花生、itadori茶、水芹、豆瓣菜、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、葱属蔬菜、鱼油、迷迭香、菊苣根、路易博士茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇和杨梅素。

[0187] 实施方案16提供了实施方案1-11中任一项的方法,其中施用第一组合物以诱导包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP19A1的一种或多种细胞色素P450酶。

[0188] 实施方案17提供了实施方案16的方法,其中第一组合物包含以下一种或多种:十字花科蔬菜、白藜芦醇、葡萄、葡萄酒、花生、大豆、itadori茶、绿茶、红茶、姜黄素、姜黄、咖喱粉、菜豆、大蒜、鱼油、迷迭香、虾青素、藻类、酵母、鲑鱼、鳕鱼、磷虾、虾、小龙虾、菊苣根、槲皮素、苹果、杏、蓝莓、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、西兰花、红茶、辣椒粉和路易博士茶。

[0189] 实施方案18提供了实施方案1-17中任一项的方法,其中所述联合疗法提高取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。

[0190] 实施方案19提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍至约1000倍。

[0191] 实施方案20提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相

比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍。

[0192] 实施方案21提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约2倍。

[0193] 实施方案22提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约3倍。

[0194] 实施方案23提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约4倍。

[0195] 实施方案24提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约5倍。

[0196] 实施方案25提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约10倍。

[0197] 实施方案26提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约20倍。

[0198] 实施方案27提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约30倍。

[0199] 实施方案28提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约40倍。

[0200] 实施方案29提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约50倍。

[0201] 实施方案30提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二唑基甲烷的生物利用度提高了约60倍。

[0202] 实施方案31提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二唑基甲烷的生物利用度提高了约70倍。

[0203] 实施方案32提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二唑基甲烷的生物利用度提高了约80倍。

[0204] 实施方案33提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二唑基甲烷的生物利用度提高了约90倍。

[0205] 实施方案34提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二唑基甲烷的生物利用度提高了约100倍。

[0206] 实施方案35提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的一呋啉基甲烷的生物利用度提高了约200倍。

[0207] 实施方案36提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的一呋唑基甲烷的生物利用度提高了约300倍。

[0208] 实施方案37提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的一呋啉基甲烷的生物利用度提高了约400倍。

[0209] 实施方案38提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的一唑啉基甲烷的生物利用度提高了约500倍。

[0210] 实施方案39提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二唑啉基甲烷的生物利用度提高了约600倍。

[0211] 实施方案40提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约700倍。

[0212] 实施方案41提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约800倍。

[0213] 实施方案42提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约900倍。

[0214] 实施方案43提供了实施方案18的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1000倍。

[0215] 实施方案44提供了实施方案18-43中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0216] 实施方案45提供了实施方案1-44中任一项的方法,其中所述联合疗法提高取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}。

[0217] 实施方案46提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第一组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约1000倍。

[0218] 实施方案47提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约1倍。

[0219] 实施方案48提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约2倍。

[0220] 实施方案49提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约3倍。

[0221] 实施方案50提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约4倍。

[0222] 实施方案51提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约5倍。

[0223] 实施方案52提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约10倍。

[0224] 实施方案53提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约20倍。

[0225] 实施方案54提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约30倍。

[0226] 实施方案55提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约40倍。

[0227] 实施方案56提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约50倍。

[0228] 实施方案57提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约60倍。

[0229] 实施方案58提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约70倍。

[0230] 实施方案59提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约80倍。

[0231] 实施方案60提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约90倍。

[0232] 实施方案61提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约100倍。

[0233] 实施方案62提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约200倍。

[0234] 实施方案63提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约300倍。

[0235] 实施方案64提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约400倍。

[0236] 实施方案65提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约500倍。

[0237] 实施方案66提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约600倍。

[0238] 实施方案67提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约700倍。

[0239] 实施方案68提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约800倍。

[0240] 实施方案69提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约900倍。

[0241] 实施方案70提供了实施方案45的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约1000倍。

[0242] 实施方案71提供了实施方案45-70中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0243] 实施方案72提供了实施方案1-71中任一项的方法,其中所述联合疗法提高取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的AUC。

[0244] 实施方案73提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的AUC提高了约1倍至约1000倍。

[0245] 实施方案74提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约1倍。

[0246] 实施方案75提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约2倍。

[0247] 实施方案76提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约3倍。

[0248] 实施方案77提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约4倍。

[0249] 实施方案78提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约5倍。

[0250] 实施方案79提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约10倍。

[0251] 实施方案80提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约20倍。

[0252] 实施方案81提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约30倍。

[0253] 实施方案82提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约40倍。

[0254] 实施方案83提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约50倍。

[0255] 实施方案84提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约60倍。

[0256] 实施方案85提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约70倍。

[0257] 实施方案86提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约80倍。

[0258] 实施方案87提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约90倍。

[0259] 实施方案88提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约100倍。

[0260] 实施方案89提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约200倍。

[0261] 实施方案90提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约300倍。

[0262] 实施方案91提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约400倍。

[0263] 实施方案92提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约500倍。

[0264] 实施方案93提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约600倍。

[0265] 实施方案94提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约700倍。

[0266] 实施方案95提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约800倍。

[0267] 实施方案96提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约900倍。

[0268] 实施方案97提供了实施方案72的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相

比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约1000倍。

[0269] 实施方案98提供了实施方案72-97中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0270] 实施方案99提供了实施方案1-98中任一项的方法,其中所述联合疗法降低取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}。

[0271] 实施方案100提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的T_{max}降低了约1倍至约1000倍。

[0272] 实施方案101提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约1倍。

[0273] 实施方案102提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约2倍。

[0274] 实施方案103提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约3倍。

[0275] 实施方案104提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约4倍。

[0276] 实施方案105提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约5倍。

[0277] 实施方案106提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约10倍。

[0278] 实施方案107提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约20倍。

[0279] 实施方案108提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约30倍。

[0280] 实施方案109提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约40倍。

[0281] 实施方案110提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约50倍。

[0282] 实施方案111提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约60倍。

[0283] 实施方案112提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约70倍。

[0284] 实施方案113提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约80倍。

[0285] 实施方案114提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约90倍。

[0286] 实施方案115提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约100倍。

[0287] 实施方案116提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相

比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约200倍。

[0288] 实施方案117提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约300倍。

[0289] 实施方案118提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约400倍。

[0290] 实施方案119提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约500倍。

[0291] 实施方案120提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约600倍。

[0292] 实施方案121提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约700倍。

[0293] 实施方案122提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约800倍。

[0294] 实施方案123提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约900倍。

[0295] 实施方案124提供了实施方案99的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约1000倍。

[0296] 实施方案125提供了实施方案99-124中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0297] 实施方案126提供了实施方案1-125中任一项的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第一组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%至约50%。

[0298] 实施方案127提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%。

[0299] 实施方案128提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.2%。

[0300] 实施方案129提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.3%。

[0301] 实施方案130提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.4%。

[0302] 实施方案131提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.5%。

[0303] 实施方案132提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出

的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.6%。

[0304] 实施方案133提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比的约0.7%。

[0305] 实施方案134提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比的约0.8%。

[0306] 实施方案135提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比的约0.9%。

[0307] 实施方案136提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约1%。

[0308] 实施方案137提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约2%。

[0309] 实施方案138提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约3%。

[0310] 实施方案139提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约4%。

[0311] 实施方案140提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约5%。

[0312] 实施方案141提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比的约6%。

[0313] 实施方案142提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约7%。

[0314] 实施方案143提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约8%。

[0315] 实施方案144提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约9%。

[0316] 实施方案145提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出

的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约10%。

[0317] 实施方案146提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约20%。

[0318] 实施方案147提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约30%。

[0319] 实施方案148提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约40%。

[0320] 实施方案149提供了实施方案126的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约50%。

[0321] 实施方案150提供了实施方案126-149中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0322] 实施方案151提供了实施方案1-150中任一项的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%至约50%。

[0323] 实施方案152提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%。

[0324] 实施方案153提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.2%。

[0325] 实施方案154提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.3%。

[0326] 实施方案155提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.4%。

[0327] 实施方案156提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.5%。

[0328] 实施方案157提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.6%。

[0329] 实施方案158提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.7%。

[0343] 实施方案172提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约30%。

[0344] 实施方案173提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约40%。

[0345] 实施方案174提供了实施方案151的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约50%。

[0346] 实施方案175提供了实施方案151-174中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0347] 实施方案176提供了实施方案1-175中任一项的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%至约50%。

[0348] 实施方案177提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.2%。

[0349] 实施方案178提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.3%。

[0350] 实施方案179提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.4%。

[0351] 实施方案180提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.5%。

[0352] 实施方案181提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.6%。

[0353] 实施方案182提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.7%。

[0354] 实施方案183提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.8%。

[0355] 实施方案184提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.9%。

[0356] 实施方案185提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的

组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约1%。

[0357] 实施方案186提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约2%。

[0358] 实施方案187提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约3%。

[0359] 实施方案188提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约4%。

[0360] 实施方案189提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约5%。

[0361] 实施方案190提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约6%。

[0362] 实施方案191提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约7%。

[0363] 实施方案192提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约8%。

[0364] 实施方案193提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约9%。

[0365] 实施方案194提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约10%。

[0366] 实施方案195提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约20%。

[0367] 实施方案196提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约30%。

[0368] 实施方案197提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约40%。

[0369] 实施方案198提供了实施方案176的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的

组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约50%。

[0370] 实施方案199提供了实施方案176-198中任一项的方法,其中所述包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0371] 实施方案200提供了一种治疗有需要的受试者的红斑痤疮的方法,其包括联合疗法,该联合疗法包括施用包含一种或多种CYP450酶的调节剂的第一组合物和包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物。

[0372] 实施方案201提供了实施方案200的方法,其中所述联合疗法进一步包括施用包含取代或未取代的基于视黄酸的组分的第三组合物。

[0373] 实施方案202提供了实施方案201的方法,其中所述基于视黄酸的组分是维生素A。

[0374] 实施方案203提供了实施方案200-202中任一项的方法,其中所述维生素A被包含在包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物中。

[0375] 实施方案204提供了实施方案200-203中任一项的方法,其中所述第一和第二组合物通过口服途径施用。

[0376] 实施方案205提供了实施方案200-204中任一项的方法,其中在施用包含取代或未取代的二吡啶基甲烷的第二组合物之前,施用一个或多个剂量的包含一种或多种CYP450酶的调节剂的第一组合物。

[0377] 实施方案206提供了实施方案200-205中任一项的方法,其中所述一个或多个剂量的第一组合物在施用所述第二组合物之前约1天至约21天施用。

[0378] 实施方案207提供了实施方案200-205中任一项的方法,其中所述一个或多个剂量的第一组合物在施用所述第二组合物之前约1小时至约30小时施用。

[0379] 实施方案208提供了实施方案200-205中任一项的方法,其中所述第一组合物的第一剂量在施用第二组合物之前约24小时施用,而第一组合物的第二剂量在施用第二组合物之前约12小时施用。

[0380] 实施方案209提供了实施方案200-204中任一项的方法,其中所述第一和第二组合物同时施用。

[0381] 实施方案210提供了实施方案200-209中任一项的方法,其中施用第一组合物以调节包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19和CYP19A1的一种或多种细胞色素P450酶。

[0382] 实施方案211提供了实施方案200-210中任一项的方法,其中第一组合物包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、大豆、菜豆、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、十字花科蔬菜、葱属蔬菜、水芹、豆瓣菜、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、辣椒粉、daizein、大蒜、苹果、杏、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、红茶、路易博士茶、itadori茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、葡萄、葡萄酒、花生、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、鱼油、迷迭香、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇、杨梅素、姜黄素、咖喱粉、鱼油、迷迭香、虾青素、藻类、酵母、鲑鱼、鳟鱼、磷虾、虾、小龙虾和菊苣根。

[0383] 实施方案212提供了实施方案200-210中任一项的方法,其中施用第一组合物以抑制包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP2C19和CYP19A1的一种或多种

酶。

[0384] 实施方案213提供了实施方案212的方法,其中第一组合物包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、苹果、杏、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、红茶、辣椒粉、daizein、菜豆、大蒜、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、葡萄、葡萄酒、花生、itadori茶、水芹、豆瓣菜、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、葱属蔬菜、鱼油、迷迭香、菊苣根、路易博士茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇和杨梅素。

[0385] 实施方案214提供了实施方案212的方法,其中第一组合物包含以下一种或多种:黑莓、蓝莓、鞣花酸、石榴、核桃、黑加仑子、黑豆、姜黄、apiaceous蔬菜、苹果、杏、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、红茶、辣椒粉、daizein、菜豆、大蒜、甘菊、薄荷、蒲公英、绿茶、葡萄酒、花生、itadori茶、水芹、豆瓣菜、蜂蜜、中链甘油三酯、椰子和椰子油、蜂巢、葱属蔬菜、鱼油、迷迭香、菊苣根、路易博士茶、咖啡、咖啡因、咖啡酸、N-乙酰基半胱氨酸、白杨素、槲皮素、白藜芦醇和杨梅素。

[0386] 实施方案215提供了实施方案200-210中任一项的方法,其中施用第一组合物以诱导包含CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP19A1的一种或多种CYP450酶。

[0387] 实施方案216提供了实施方案215的方法,其中第一组合物包含以下一种或多种:十字花科蔬菜、白藜芦醇、葡萄、葡萄酒、花生、大豆、itadori茶、绿茶、红茶、姜黄素、姜黄、咖喱粉、菜豆、大蒜、鱼油、迷迭香、虾青素、藻类、酵母、鲑鱼、鳕鱼、磷虾、虾、小龙虾、菊苣根、槲皮素、苹果、杏、蓝莓、黄洋葱、羽衣甘蓝、苜蓿芽、青豆、西兰花、红茶、辣椒粉和路易博士茶。

[0388] 实施方案217提供了实施方案200-216中任一项的方法,其中所述联合疗法提高取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度。

[0389] 实施方案218提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍至约1000倍。

[0390] 实施方案219提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1倍。

[0391] 实施方案220提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约2倍。

[0392] 实施方案221提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约3倍。

[0393] 实施方案222提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约4倍。

[0394] 实施方案223提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约5倍。

[0395] 实施方案224提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约10倍。

[0396] 实施方案225提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约20倍。

[0397] 实施方案226提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约30倍。

[0398] 实施方案227提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约40倍。

[0399] 实施方案228提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约50倍。

[0400] 实施方案229提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约60倍。

[0401] 实施方案230提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约70倍。

[0402] 实施方案231提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约80倍。

[0403] 实施方案232提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约90倍。

[0404] 实施方案233提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约100倍。

[0405] 实施方案234提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约200倍。

[0406] 实施方案235提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约300倍。

[0407] 实施方案236提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约400倍。

[0408] 实施方案237提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约500倍。

[0409] 实施方案238提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约600倍。

[0410] 实施方案239提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约700倍。

[0411] 实施方案240提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约800倍。

[0412] 实施方案241提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约900倍。

[0413] 实施方案242提供了实施方案217的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的生物利用度提高了约1000倍。

[0414] 实施方案243提供了实施方案217-242中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0415] 实施方案244提供了实施方案200-243中任一项的方法,其中所述联合疗法提高取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}。

[0416] 实施方案245提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第一组合物的单一疗法相

比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的C_{max}提高了约1倍至约1000倍。

[0417] 实施方案246提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约1倍。

[0418] 实施方案247提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约2倍。

[0419] 实施方案248提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约3倍。

[0420] 实施方案249提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约4倍。

[0421] 实施方案250提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约5倍。

[0422] 实施方案251提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约10倍。

[0423] 实施方案252提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约20倍。

[0424] 实施方案253提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约30倍。

[0425] 实施方案254提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约40倍。

[0426] 实施方案255提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约50倍。

[0427] 实施方案256提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约60倍。

[0428] 实施方案257提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约70倍。

[0429] 实施方案258提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约80倍。

[0430] 实施方案259提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约90倍。

[0431] 实施方案260提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约100倍。

[0432] 实施方案261提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约200倍。

[0433] 实施方案262提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约300倍。

[0434] 实施方案263提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约400倍。

[0435] 实施方案264提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相

比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约500倍。

[0436] 实施方案265提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约600倍。

[0437] 实施方案266提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约700倍。

[0438] 实施方案267提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约800倍。

[0439] 实施方案268提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约900倍。

[0440] 实施方案269提供了实施方案244的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的C_{max}提高了约1000倍。

[0441] 实施方案270提供了实施方案244-269中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0442] 实施方案271提供了实施方案200-270中任一项的方法,其中所述联合疗法提高取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的AUC。

[0443] 实施方案272提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的AUC提高了约1倍至约1000倍。

[0444] 实施方案273提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约1倍。

[0445] 实施方案274提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约2倍。

[0446] 实施方案275提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约3倍。

[0447] 实施方案276提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约4倍。

[0448] 实施方案277提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约5倍。

[0449] 实施方案278提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约10倍。

[0450] 实施方案279提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约20倍。

[0451] 实施方案280提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约30倍。

[0452] 实施方案281提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约40倍。

[0453] 实施方案282提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约50倍。

[0454] 实施方案283提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相

比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约60倍。

[0455] 实施方案284提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约70倍。

[0456] 实施方案285提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约80倍。

[0457] 实施方案286提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约90倍。

[0458] 实施方案287提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约100倍。

[0459] 实施方案288提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约200倍。

[0460] 实施方案289提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约300倍。

[0461] 实施方案290提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约400倍。

[0462] 实施方案291提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约500倍。

[0463] 实施方案292提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约600倍。

[0464] 实施方案293提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约700倍。

[0465] 实施方案294提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约800倍。

[0466] 实施方案295提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约900倍。

[0467] 实施方案296提供了实施方案271的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的AUC提高了约1000倍。

[0468] 实施方案297提供了实施方案271-296中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0469] 实施方案298提供了实施方案200-297中任一项的方法,其中所述联合疗法降低取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的 T_{max} 。

[0470] 实施方案299提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷在血浆中的 T_{max} 降低了约1倍至约1000倍。

[0471] 实施方案300提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的 T_{max} 降低了约1倍。

[0472] 实施方案301提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的 T_{max} 降低了约2倍。

[0473] 实施方案302提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相

比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约3倍。

[0474] 实施方案303提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约4倍。

[0475] 实施方案304提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约5倍。

[0476] 实施方案305提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约10倍。

[0477] 实施方案306提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约20倍。

[0478] 实施方案307提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约30倍。

[0479] 实施方案308提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约40倍。

[0480] 实施方案309提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约50倍。

[0481] 实施方案310提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约60倍。

[0482] 实施方案311提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约70倍。

[0483] 实施方案312提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约80倍。

[0484] 实施方案313提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约90倍。

[0485] 实施方案314提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约100倍。

[0486] 实施方案315提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约200倍。

[0487] 实施方案316提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约300倍。

[0488] 实施方案317提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约400倍。

[0489] 实施方案318提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约500倍。

[0490] 实施方案319提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约600倍。

[0491] 实施方案320提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约700倍。

[0492] 实施方案321提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约800倍。

[0493] 实施方案322提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约900倍。

[0494] 实施方案323提供了实施方案298的方法,其中与仅采用第二组合物的单一疗法相比,所述联合疗法将取代或未取代的二吡啶基甲烷的T_{max}降低了约1000倍。

[0495] 实施方案324提供了实施方案298-323中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0496] 实施方案325提供了实施方案200-324中任一项的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第一组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%至约50%。

[0497] 实施方案326提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%。

[0498] 实施方案327提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.2%。

[0499] 实施方案328提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.3%。

[0500] 实施方案329提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.4%。

[0501] 实施方案330提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.5%。

[0502] 实施方案331提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.6%。

[0503] 实施方案332提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.7%。

[0504] 实施方案333提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.8%。

[0505] 实施方案334提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.9%。

[0506] 实施方案335提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约1%。

[0507] 实施方案336提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约2%。

[0508] 实施方案337提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑基甲烷的百分比的约3%。

[0509] 实施方案338提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约4%。

[0510] 实施方案339提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约5%。

[0511] 实施方案340提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约6%。

[0512] 实施方案341提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约7%。

[0513] 实施方案342提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约8%。

[0514] 实施方案343提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑啉基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑啉基甲烷的百分比的约9%。

[0515] 实施方案344提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约10%。

[0516] 实施方案345提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约20%。

[0517] 实施方案346提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑啉基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑啉基甲烷的百分比的约30%。

[0518] 实施方案347提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑啉基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑啉基甲烷的百分比的约40%。

[0519] 实施方案348提供了实施方案325的方法,其中在所述联合疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑啉基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过P-gp流出的取代或未取代的二唑啉基甲烷的百分比的约50%。

[0520] 实施方案349提供了实施方案325-348中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0521] 实施方案350提供了实施方案200-349中任一项的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%至约50%。

[0522] 实施方案351提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%。

[0523] 实施方案352提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.2%。

[0524] 实施方案353提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.3%。

[0525] 实施方案354提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.4%。

[0526] 实施方案355提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.5%。

[0527] 实施方案356提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.6%。

[0528] 实施方案357提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.7%。

[0529] 实施方案358提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.8%。

[0530] 实施方案359提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.9%。

[0531] 实施方案360提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约1%。

[0532] 实施方案361提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约2%。

[0533] 实施方案362提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢

的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约3%。

[0534] 实施方案363提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约4%。

[0535] 实施方案364提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约5%。

[0536] 实施方案365提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约6%。

[0537] 实施方案366提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约7%。

[0538] 实施方案367提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约8%。

[0539] 实施方案368提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约9%。

[0540] 实施方案369提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约10%。

[0541] 实施方案370提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约20%。

[0542] 实施方案371提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约30%。

[0543] 实施方案372提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约40%。

[0544] 实施方案373提供了实施方案350的方法,其中在所述联合疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后由CYP450酶代谢的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约50%。

[0545] 实施方案374提供了实施方案350-373中任一项的方法,其中所述第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二吡啶基甲烷的剂量施用。

[0546] 实施方案375提供了实施方案200-374中任一项的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或

未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.1%至约50%。

[0547] 实施方案376提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.2%。

[0548] 实施方案377提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.3%。

[0549] 实施方案378提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.4%。

[0550] 实施方案379提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.5%。

[0551] 实施方案380提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.6%。

[0552] 实施方案381提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.7%。

[0553] 实施方案382提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.8%。

[0554] 实施方案383提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约0.9%。

[0555] 实施方案384提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约1%。

[0556] 实施方案385提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约2%。

[0557] 实施方案386提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约3%。

[0558] 实施方案387提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡啶基甲烷的百分比的约4%。

[0559] 实施方案388提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二吡

咪基甲烷的百分比的约5%。

[0560] 实施方案389提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二咪咪基甲烷的百分比的约6%。

[0561] 实施方案390提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二咪咪基甲烷的百分比的约7%。

[0562] 实施方案391提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二咪咪基甲烷的百分比的约8%。

[0563] 实施方案392提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二咪咪基甲烷的百分比的约9%。

[0564] 实施方案393提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二咪咪基甲烷的百分比的约10%。

[0565] 实施方案394提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二咪咪基甲烷的百分比的约20%。

[0566] 实施方案395提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二咪咪基甲烷的百分比的约30%。

[0567] 实施方案396提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二咪咪基甲烷的百分比的约40%。

[0568] 实施方案397提供了实施方案375的方法,其中在所述联合疗法后通过OATP流入的组合物的百分比是仅采用第二组合物的单一疗法后通过OATP流入的取代或未取代的二咪咪基甲烷的百分比的约50%。

[0569] 实施方案398提供了实施方案375-397中任一项的方法,其中所述包含取代或未取代的二咪咪基甲烷的第二组合物以包含至少15mg取代或未取代的二咪咪基甲烷的剂量施用。