(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 12 月 14 日 (14.12.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/237124 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/7024 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/102757

(22) 国际申请日: 2023 年 6 月 27 日 (27.06.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210631541.9 2022年6月6日 (06.06.2022) CN

(71) 申请人: 中国药科大学 (**CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY**) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。

(72) 发明人: 王广基 (**WANG, Guangji**); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。阿基业 (**A, Jiye**); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。张悦 (**ZHANG, Yue**); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。

(74) 代理人: 北京君有知识产权代理事务所（普通合伙） (**BEIJING JUNYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)**); 中国北京市海淀区北京市海淀区西直门北大街32号院2号楼12层1203-2, Beijing 100082 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) **Title:** CROCIN SUSPENSION AND USE THEREOF IN PREPARATION OF RAPID-ACTING ANTIDEPRESSANT DRUG

(54) 发明名称: 一种藏红花素混悬剂及其在制备快速抗抑郁药物中的应用

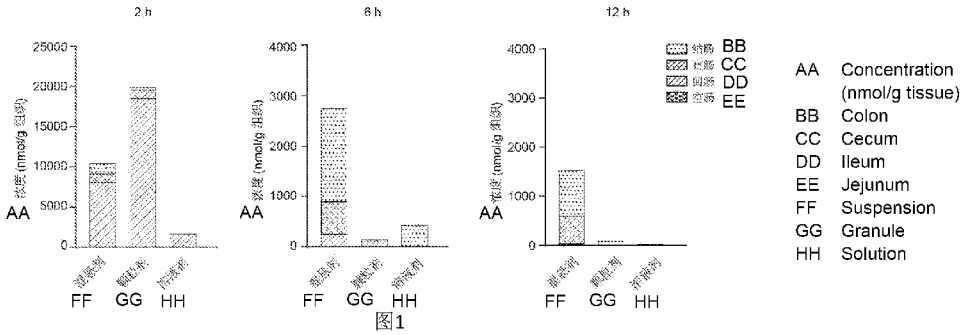


图1

(57) **Abstract:** Disclosed are a crocin suspension and use thereof in the preparation of a rapid-acting antidepressant drug. The crocin suspension comprises an active ingredient and an auxiliary material in the following mass ratio: crocin:suspending agent = 0.2-20:0.4-2, and the balance of water, wherein the mass percentage of the suspending agent in the suspension is 0.2-0.5%.

(57) 摘要: 发明公开了一种藏红花素混悬剂，含有下述质量比的活性成分与辅料：藏红花素：助悬剂=0.2-20:0.4-2，余量为水，其中助悬剂与混悬剂的质量百分比为0.2-0.5%，及其在制备快速抗抑郁药物中的应用。

[见续页]

WO 2023/237124 A1

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 在修改权利要求的期限届满之前进行，在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。
— 包括关于请求恢复一项或多项优先权要求的信息(细则26之二.3和48.2(b)(vii))。

一种藏红花素混悬剂及其在制备快速抗抑郁药物中的应用

技术领域

本发明属于药物领域，涉及藏红花素混悬剂及其在制备快速抗抑郁药物中的应用，特别涉及藏红花素混悬剂通过迷走神经调控伏隔核脑区环磷酸腺苷（cAMP）水平，发挥快速、安全、高效抗抑郁作用及其应用。

背景技术

抑郁症发病率高，抑郁治疗药物市场空间巨大：抑郁症已成为仅次于癌症的人类第二大杀手。全球抑郁症平均发病率约 4.4%，且在近 10 年来，患病人数增长了 18%以上。据 2019 年北京大学第六医院黄悦勤教授等在《柳叶刀精神病学》上发表文章显示，我国抑郁症的终身患病率为 6.9%，12 个月患病率为 3.6%，据此推算我国抑郁症患者接近 1 亿人。但我国抑郁症患者就诊率仅为 9.5%，在就诊的患者群体中，得到充分治疗的仅有 0.5%。近年来，国家政策支持要普遍开展抑郁精神障碍的防治，抑郁症治疗率要在现有基础上提高 50%。因此，在刚性需求和政策支持下，抗抑郁药物研发及抗抑郁药物的市场价值上拥有巨大空间。

临床亟需快速、有效、安全治疗药物：据统计，2019 年我国抗抑郁药市场销售额为 94 亿元，全球市场规模达 809 亿元。然而，现有的一线治疗药物——单胺再摄取抑制剂存在严重弊端：1）通常用药 3-4 周以上才起效；2）对约 1/3 抑郁患者无效，且用药人群中约一半患者在治疗后出现复发；3）副作用多，甚至诱发患者自杀。由于相当大比例的抑郁患者存在自杀意念，单胺再摄取抑制剂起效迟缓，在用药（前 3-4 周）不起效情况下，可能加深患者的失望/绝望情绪，并进一步诱发自杀。因此研发快速起效的抗抑郁药，将起效时间由大约 3-4 周缩短至一周内甚至 1-2 天，具有极其重要的临床意义。

由于极度缺乏快速起效药物，有研究发现氯胺酮（属于毒品范畴）单次注射后可在 3-4 小时缓解抑郁症状，尽管氯胺酮抗抑郁的作用机制仍未明确、有较强的成瘾性，无法大规模使用，但由于确切的抗抑郁作用，美国和欧盟已经相继批准上市了艾斯氯胺酮用于治疗“难治性抑郁症”。此外，在抗抑郁药物研发领域，目前国际上十分关注另外一种快速抗抑郁药裸盖菇素（来自迷幻蘑菇，致幻剂，属于毒品范畴），研究发现单剂量裸盖菇素可显著减少被试者的抑郁和焦虑。上述两种药物虽能快速缓解抑郁症状，但由于成瘾、致幻等严重毒副

作用，临床上难以广泛应用。因此，亟需快速、有效、安全的抗抑郁药。开发具有明确抗抑郁药效基础上，有着自己独特药效特点和新型抗抑郁作用机制，同时具备副作用相对较小、多靶点、多功效等优点的新型抗抑郁药物将会有广阔的市场前景。

调控伏隔核 cAMP 可快速、有效治疗抑郁：我们前期研究发现伏隔核中环磷酸腺苷（cAMP）水平对抑郁敏感性至关重要，并证实下调 cAMP 引起抑郁敏感性增加，上调 cAMP 水平可发挥抗抑郁作用，提示伏隔核 cAMP 是抑郁调控重要靶标。然而开发调控伏隔核 cAMP 的药物面临需透过血脑屏障和特异性作用于伏隔核脑区的两个难题。进一步地，我们经过大量筛选研究，发现口服藏红花素可以调节伏隔核 cAMP 水平，并且显著改善实验动物的抑郁样行为。静脉注射藏红花素未见明显药效，并且切断肠道与中枢之间联通的迷走神经后，药效消失。证明口服藏红花素的药效必定依赖于其进入肠道。进一步研究还发现较高剂量藏红花素经口给药方式可在盲肠和结肠部位蓄积，在肠道通过激活迷走神经、经神经回路调控提高伏隔核脑区 cAMP 水平，发挥快速抗抑郁作用，而较低剂量下，盲肠和结肠部位药物量很少，短时间内难以出现明显药效（需要二周左右才能起效）。这表明藏红花素具有通过肠道发挥快速抗抑郁作用的机制，不仅规避了药物需要通过血脑屏障入脑的难题，又借助机体自身的神经回路调控特异性作用于伏隔核脑区，还具有快速起效和安全性好的药效特点，且口服给药患者依从性较好。将藏红花素制备成有利于其在肠道发挥快速抗抑郁作用的制剂，口服给药后，能够在 1-2 天内快速缓解患者的抑郁症状，具有极其重要的临床意义和广阔的市场前景。

然而，藏红花素在肠道发挥快速抗抑郁作用缺乏有效的制剂：藏红花素在普通生理环境下溶解度不高，生物膜透过能力较弱，在偏酸、偏碱环境中不稳定，容易降解成为其它物质而降低药效。由于普通片剂、胶囊剂口服后进入胃内，在胃中逐渐崩解，藏红花素与辅料会较长时间滞留于胃内皱褶、粘附在胃壁，造成在胃酸性环境中受到破坏，直接减少进入肠道后发挥药效的药物量，不利于药效的有效发挥。

发明内容

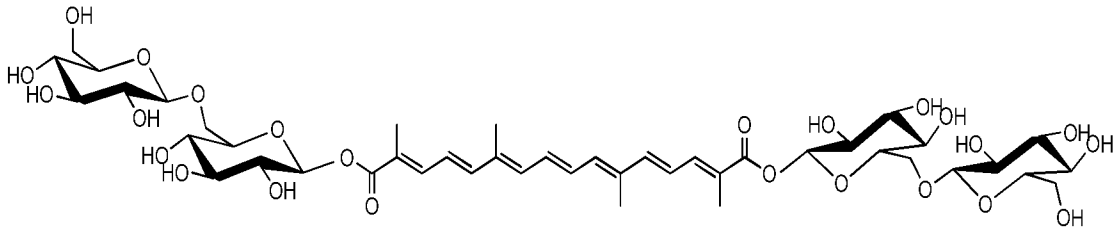
本发明的目的是针对现有抑郁治疗药物的缺乏和技术的上述不足，提供藏红花素在制备混悬剂及其在快速抗抑郁药物中的应用。

本发明的目的可通过如下技术方案实现：

一种藏红花素混悬剂，其特征在于含有下述质量比的活性成分与辅料：藏红花素：助悬剂比例为 0.2-20:0.4-2，余量为水，其中助悬剂与混悬剂的质量百分比为 0.2-0.5%。

我们经过近十年的研究发现藏红花素通过在肠道激活迷走神经，并经肠脑神经回路调控伏隔核 cAMP 水平发挥快速抗抑郁作用的新机制，且藏红花素通过这种机制发挥作用需要在盲肠和结肠部位大量且长时间蓄积。因此分别制备藏红花素混悬剂、颗粒剂和溶液剂，对藏红花素在肠道蓄积情况进行考察，筛选得到藏红花素混悬剂为优选制剂。对助悬剂种类羧甲基纤维素钠（CMC-Na）和羟丙基甲基纤维素（HPMC）对藏红花素在肠道蓄积的影响进行考察，筛选得到 CMC-Na 为优选助悬剂。进一步对 CMC-Na 的浓度对藏红花素在肠道蓄积的影响进行考察，筛选得到 0.2%-0.5% CMC-Na 更有助于藏红花素在肠道蓄积。考虑到藏红花素须在肠道蓄积以便充分发挥药效，发明人研究发现当藏红花素制成混悬剂形式，能够在肠道蓄积和持续产生作用，获得非常好的治疗效果。

本发明的所述的藏红花素结构如下：



式Ⅰ；

分子式： $C_{44}H_{64}O_{24}$；分子量：976.96。

本发明所述助悬剂选自艾维素 CL611、艾维素 CL591、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、黄原胶、海藻酸钠、聚乙烯醇、聚维酮 k-30、聚维酮 k-90、聚乙烯吡咯烷酮。

作为本发明的一种优选，所述的助悬剂为羧甲基纤维素钠。

作为本发明的一种优选，每单位混悬剂的藏红花素：羧甲基纤维素钠的质量比为 3-20:0.4-1。

作为本发明的更进一步优选，每单位混悬剂的藏红花素：羧甲基纤维素钠的质量比为 4-8:1。

作为本发明的更进一步优选，每单位混悬剂的藏红花素：羧甲基纤维素钠的质量比为 6:1。

作为本发明的一种优选，所述的藏红花素混悬剂是将活性成分藏红花素与所述的助悬剂经过简单物理混合，再溶于水中成为混悬剂；或者将活性成分藏红花素分散于事先配制好的助悬剂水溶液中，成为混悬剂。

作为本发明的一种优选，每制剂含有藏红花素浓度为 1-100 mg/mL，优选 15-30 mg/mL。

本发明所述的藏红花素混悬剂在制备快速起效的抗抑郁药物中的应用，所述的快速起效为 24-48 小时内起效。

作为本发明的一种优选，藏红花素混悬剂人体给药剂量为以藏红花素计，0.5-4 g/60 kg，优选 1-2 g/60 kg。

作为本发明的一种优选，所述藏红花素混悬剂中，其中所述的藏红花素的单位剂量为以藏红花素计为 50-400mg。作为本发明的一种优选，所述混悬剂中所述的藏红花素的单位剂量为以藏红花素计为 100-200mg；前述高剂量藏红花素单次给药，24 小时-48h 内即可显示明显的快速抗抑郁效果。

作本发为本发明的进一步优选，所述药物制剂的剂型包括口服给药形式的剂型。

作为本发明的一种优选，所述藏红花素口服混悬剂中，其中所述的藏红花素的单位剂量为以藏红花素计为 50-400mg。作为本发明的一种优选，所述藏红花素口服混悬剂中所述的藏红花素单位剂量为以藏红花素计为 100-200mg；前述藏红花素口服混悬剂单次口服给药，24 小时-48h 内即可显示明显的快速抗抑郁效果。作为本发明的一种优选，藏红花素混悬剂人体给药体积以混悬剂计，体积为 5-50 mL ,优选 10-20 mL。

作为本发明的一种优选，藏红花素混悬剂口服给药后，活性成分藏红花素在盲肠和结肠部位显著蓄积时，在肠道通过迷走神经调控升高伏隔核 cAMP 水平发挥快速抗抑郁作用。

发明人基于发现伏隔核中环磷酸腺苷（cAMP）水平对抑郁敏感性至关重要，并证实下调 cAMP 引起抑郁敏感性增加，上调 cAMP 水平可发挥抗抑郁作用，提示伏隔核 cAMP 是抑郁调控重要靶标，经过大量筛选和研究发现藏红花素混悬剂口服给药后在肠道蓄积，并通过迷走神经调控升高伏隔核 cAMP 水平发挥快速抗抑郁作用，切断迷走神经阻断藏红花素升高伏隔核 cAMP 并抵消其抗抑郁作用。重要的是，由国内权威实验室使用两个经典的抑郁模型在双盲的情况下均证实了高剂量藏红花素混悬剂可在给药后 24-48 小时快速改善抑郁症状。证明藏红花素通过全新的调控机制发挥快速、高效抗抑郁作用，可用于快速抗抑郁药物的制备。

本发明所述藏红花素来源包括但不限于通过茜草科植物大花栀子、栀子的果实、鸢尾科植物藏红花及同属其它植物的花柱头等、马钱科植物密蒙花、木犀科植物夜花、菊科植物牛蒡、百部科植物蔓生百部都豆科植物含羞草等为原料，利用现代的生物技术提取，以及其它人工合成的藏红花素。

有益效果：

藏红花是传统名贵中药，无毒，用于心忧郁积、气闷不散、活血，久食令人心喜。我们研究发现中药藏红花中的藏红花素可通过激活迷走神经提高伏隔核脑区 cAMP 水平，并在给药 24-48 小时快速改善抑郁症状，其口服药效强度与腹腔注射的氯胺酮相当。重要的是，藏红花素的快速抗抑郁作用在三种公认的抑郁模型、三个独立实验室中在双盲的情况下都得到验证。另外研究发现静注相当量的藏红花素无效，藏红花素混悬剂口服给药后在肠道蓄积时，通过迷走神经调控升高伏隔核 cAMP 水平发挥快速抗抑郁作用，切断迷走神经阻断藏红花素升高伏隔核 cAMP 并抵消其抗抑郁作用。这表明藏红花素是一种新型、快速的抗抑郁药物，具有独特的通过肠道迷走神经、经神经回路调控伏隔核 cAMP 发挥快速抗抑郁作用，具有起效快和安全性好的药效特点，且口服给药患者依从性较好，藏红花素混悬剂能实现足量的藏红花素在肠道的有效蓄积，从而通过全新机制发挥抗抑郁药效。

本发明所述工艺制备的藏红花素混悬剂有利于减少在胃酸环境下的降解，藏红花素混悬剂是具有一定粘度的混悬液状态，口服后液体不但会比固体颗粒更快从胃排空进入肠道，而且混悬剂中的颗粒大部分分散于具有一定粘度的溶液中，减少了与酸性胃液的接触和在胃中的直接暴露。上述二重因素也导致混悬液中藏红花素更少受到胃液的影响和破坏，增加进入肠道的药物量，更有利于在肠道中发挥药效。

本发明明确了藏红花素通过全新机制发挥抗抑郁药效，填补了国际上快速、安全、高效抗抑郁治疗药物的空白，将有力支持其作为抗抑郁药物的研发，惠及全球数以亿计抑郁症患者，产生巨大经济效益和深远社会效益。

附图说明

图 1 三种藏红花素制剂给药后 2 h、6 h 和 12 h 在各肠段肠内容物中藏红花素浓度统计图。

图 2 不同助悬剂制得的藏红花素混悬剂灌胃给药后 2 h、6 h 和 12 h 在各肠段肠内容物中藏红花素浓度统计图。

其中，A：以羧甲基纤维素钠（CMC-Na）为助悬剂制得的藏红花素混悬剂；B：以羟丙基甲基纤维素（HPMC）为助悬剂制得的藏红花素混悬剂；①、②、③分别为以 CMC-Na 为助悬剂制得的规格 7.5、15、30 mg/mL 的藏红花素混悬剂，④、⑤、⑥分别为以 HPMC 为助悬剂制得的规格 7.5、15、30 mg/mL 的藏红花素混悬剂。

图 3 不同 CMC-Na 浓度制得的藏红花素混悬剂给药后 2 h、6 h 和 12 h 在各肠段肠内容物中藏红花素浓度统计图。

图 4 藏红花素混悬剂在社交挫败应激模型中快速抗抑郁。

其中，A：各组小鼠社交系数统计图；B：各组小鼠强迫游泳不动时间统计图；①、②、③分别为以 CMC-Na 为助悬剂制得的规格 7.5、15、30 mg/mL 的藏红花素混悬剂（0.2 mL/g 体重），氯胺酮给药剂量为 10 mg/kg（腹腔注射），采用 one-way ANOVA 分析，*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001。

图 5 藏红花素混悬剂在束缚应激模型中快速抗抑郁。

其中，A：各组小鼠悬尾不动时间统计图；B：各组小鼠强迫游泳不动时间统计图；①、②、③分别为以 CMC-Na 为助悬剂制得的规格 7.5、15、30 mg/mL 的藏红花素混悬剂（0.2 mL/g 体重），氯胺酮给药剂量为 10 mg/kg（腹腔注射），采用 one-way ANOVA 分析，*p<0.05，**p<0.01。

图 6 高剂量藏红花素混悬剂在慢性不可预知应激模型中快速抗抑郁。

其中，A：各组小鼠糖水偏好系数统计图；B：各组小鼠强迫游泳不动时间统计图；③是以 CMC-Na 为助悬剂制得的规格 30 mg/mL 的藏红花素混悬剂（0.2 mL/g 体重），氯胺酮给药剂量为 10 mg/kg（腹腔注射），采用 one-way ANOVA 分析，***p<0.001，****p<0.0001。

图 7 高剂量藏红花素混悬剂在肠道蓄积并激活迷走神经。

其中，A：各组小鼠孤束核（NTS）c-fos 表达情况免疫荧光染色图；B：各组小鼠伏隔核 cAMP 水平统计图；①、②、③分别为以 CMC-Na 为助悬剂制得的规格 7.5、15、30 mg/mL 的藏红花素混悬剂（0.2 mL/g 体重），氯胺酮给药剂量为 10 mg/kg（腹腔注射），采用 one-way ANOVA 分析，*p<0.05，**p<0.01。

图 8 切断迷走神经抵消藏红花素的抗抑郁作用。

其中，A：各组小鼠社交系数统计图；B：各组小鼠悬尾不动时间统计图；C：各组小鼠糖水偏好系数统计图；D：各组小鼠伏隔核脑区 cAMP 测定浓度统计图；空白溶剂表示灌胃给予等体积 0.5%CMC-Na，采用 two-way ANOVA 分析，*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001，****p<0.0001，n.s.表示无统计差异。

具体实施方式

以下通过具体实施例的方式，对本发明做进一步详述，但不应理解为是对本发明的限制。本领域普通技术人员根据上述技术方案，还可以做出多种形式的调整、修改、替换、变更、

改进。凡基于上述技术思想所作的调整、修改、替换、变更、改进均属于本发明的范围。本发明通过下面的实施例进行详细的解释，但并不意味着本发明仅限于此。

实施例1 藏红花素颗粒剂、溶液剂和混悬剂的制备

(1) 藏红花素颗粒剂制备工艺：

藏红花素	5.0 g
乳糖	2.0 g
微晶纤维素	3.0 g
0.5%羧甲基纤维素钠	0.6~0.8 mL

制备工艺：取藏红花素5.0 g，所述藏红花素（由藏红花或栀子中提取，购自曼思特生物科技公司，纯度99.07%，批号MUST-20070213）过60目筛；乳糖（FlowLac®乳糖，德国美剂乐MEGGLE，批号101504319）2.0 g 过80目筛；微晶纤维素（德国JRS，批号5610264626）3.0 g，过80目筛。将藏红花素与乳糖、微晶纤维素充分混合，加入适量0.5%羧甲基纤维素钠（国药集团，批号20131022）制成软材，再使用20目筛分散成颗粒，烘干，每制剂 0.5 g。

(2) 藏红花素溶液剂制备工艺：

以PEG400作为助溶剂，规格30 mg/mL

取藏红花素3.0 g，过60目筛，加入50 mL 90 ℃的热水溶解，加入30 mL PEG400（上海凌峰，批号20200608）混匀，再加入20 mL热水，一共100 mL，混匀后分装，每制剂10 mL，新鲜配制后给药。

(3) 藏红花素混悬剂制备工艺：

以羧甲基纤维素钠（CMC-Na）为助悬剂：（规格①、②、③分别为7.5、15、30 mg/mL）

藏红花素	0.75 g/1.5 g/3.0 g
羧甲基纤维素钠	0.5 g
蒸馏水	加至100 mL

制备工艺：分别取藏红花素0.75 g/1.5 g/3.0 g，过60目筛；羧甲基纤维素钠（国药集团，批号20131022）0.5 g 过80目筛。将羧甲基纤维素钠分散并溶于100 mL蒸馏水中，临用时再将藏红花素分别分散混悬于0.5%羧甲基纤维素钠水溶液中，震荡混悬均匀，每制剂 10 mL，新

鲜配制后给药。

以羟丙基甲基纤维素（HPMC）为助悬剂：（规格④、⑤、⑥分别为7.5、15、30 mg/mL）

藏红花素	0.75 g/1.5 g/3.0 g
羟丙基甲基纤维素	0.5 g
蒸馏水	加至100 mL

制备工艺：分别取藏红花素0.75 g/1.5 g/3.0 g，过60目筛；羟丙基甲基纤维素（安徽山河药用辅料公司，批号181231）0.5 g 过80目筛。将羟丙基甲基纤维素分散并溶于100 mL蒸馏水中，临用时再将藏红花素分别分散混悬于0.5%羟丙基甲基纤维素水溶液中，震荡混悬均匀，每制剂 10 mL，新鲜配制后给药。

以不同浓度的羧甲基纤维素钠（CMC-Na）为助悬剂：（规格⑦、⑧分别为0.2%、1.0% CMC-Na）

藏红花素	3.0 g
羧甲基纤维素钠	0.2 g/1.0 g
蒸馏水	加至100 mL

制备工艺：分别取藏红花素3.0 g，过60目筛；分别取羧甲基纤维素钠0.2 g/1.0 g 过80目筛。分别将羧甲基纤维素钠分散并溶于100 mL蒸馏水中，临用时再将藏红花素分别分散混悬于0.2%/1.0%羧甲基纤维素钠水溶液中，震荡混悬均匀，每制剂 10 mL，新鲜配制后给药。

以不同量藏红花素制备混悬剂，以羧甲基纤维素钠（CMC-Na）为助悬剂：（规格⑨、⑩分别为1.0、100 mg/mL）

藏红花素	0.1 g/10.0 g
羧甲基纤维素钠	0.5 g
蒸馏水	加至100 mL

制备工艺：分别取藏红花素0.1 g/10 g，过60目筛；羧甲基纤维素钠0.5 g 过80目筛。将羧甲基纤维素钠分散并溶于100 mL蒸馏水中，临用时再将藏红花素分别分散混悬于0.5%羧甲基纤维素钠水溶液中，震荡混悬均匀，每制剂 10 mL，新鲜配制后给药。

实施例2 三种剂型的藏红花素给药后在肠道蓄积情况

选择C57BL/6J小鼠（7-8周），每组6只，分别灌胃给予实施例1制备的藏红花素颗粒剂、藏红花素溶液剂和藏红花素混悬剂（规格③）（以藏红花素计，给药剂量为300 mg/kg），考察不同藏红花素制剂灌胃给药后在肠道蓄积情况。在给药后2 h、6 h和12 h分别取空肠、回肠、盲肠和结肠内容物，以100 mg肠道内容物/1 mL水的比例加超纯水充分混匀后，离心取上清测定藏红花素的浓度。结果显示，在给药后2 h，给予颗粒剂组藏红花素在回肠中浓度更高，但给药后6 h-12 h，混悬剂组藏红花素在盲肠和结肠中浓度更高（参见图1）。在小鼠使用藏红花素的常规药理剂量50-300 mg/kg范围内，较高剂量时使用藏红花素混悬剂更有利于藏红花素在盲肠和结肠内容物中长时间蓄积。

结论：藏红花素混悬剂剂型更有利于藏红花素在盲肠和结肠中长时间蓄积。

实施例3 三种剂型的理化性质

（1）取本发明实施例1制备的三种藏红花素制剂，观察在室温存放前后外观性状变化。结果显示藏红花素混悬剂和颗粒剂较为稳定，存放一周后未见明显性状变化，而溶液剂存放一周后出现明显分层，参见表1。

表 1 三种剂型在室温放置 1 周前后变化

样品	混悬剂（①-⑩）	颗粒剂	溶液剂
存放前性状	红色混悬液	深红色颗粒	红色溶液
存放时间	1 周	1 周	1 周
存放后性状	红色混悬液	深红色颗粒	分层，下层深红色絮状物，上层澄清呈浅黄色
变化情况	未见明显变化	未见明显变化	明显变化，分层

实施例4 助悬剂种类和浓度筛选

为筛选更有效的助悬剂种类，选择C57BL/6J小鼠（7~8周），每组5只，分别灌胃给予实施例1制备的规格①②③④⑤⑥的藏红花素混悬剂（0.2 mL/20 g体重），考察不同藏红花素混悬剂灌胃给药后在肠道蓄积情况。在给药后2 h、6 h和12 h分别取空肠、回肠、盲肠和结肠内容物，以100 mg/1 mL的比例加超纯水充分混匀后，离心取上清测定藏红花素浓度。结果显示，在小鼠使用藏红花素的常规药理剂量50-300 mg/kg范围内，相比羟丙基甲基纤维素（HPMC），以羧甲基纤维素钠（CMC-Na）为助悬剂制得的藏红花素混悬剂，在给药后6 h至12 h，藏红花素在盲肠和结肠中浓度更高，且停留时间更长（参见图2）。

为筛选更优的助悬剂CMC-Na的浓度，选择C57BL/6J小鼠（7-8周），每组5只，分别灌胃给

予实施例1制备的规格③⑦⑧的藏红花素混悬剂（0.2 mL/20 g体重），考察不同藏红花素制剂灌胃给药后在肠道蓄积情况。在给药后2 h、6 h和12 h分别取空肠、回肠、盲肠和结肠内容物，以100 mg/1 mL的比例加超纯水充分混匀后，离心取上清测定藏红花素浓度。结果显示，相比以1.0% CMC-Na为助悬剂，使用0.2%或0.5%CMC-Na为助悬剂制得的藏红花素混悬剂，在给药后2 h、6 h和12 h，藏红花素在各肠段中的浓度更高（参见图3）。

本发明还选择了其它助悬剂进行试验，所述助悬剂包括但不限于（1）低分子助悬剂，如甘油、糖浆等；（2）高分子助悬剂①天然：阿拉伯胶 、西黄蓍胶、琼脂、海藻酸钠、白及胶、果胶等；②合成类如艾维素CL611、艾维素 CL591、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、黄原胶、海藻酸钠、聚乙烯醇、聚维酮k-30、聚维酮k-90、聚乙烯吡咯烷酮等；③硅酸类如胶体二氧化硅、硅酸铝、硅皂土。试验结果发现羧甲基纤维素钠为最优选的助悬剂。

实施例5 藏红花素混悬剂的急性毒性试验

供试品：取上述规格③的藏红花素混悬剂，含30 mg/mL藏红花素。

检测方法：取体重18～22 g小鼠20只，每组10只，分别灌胃给予0.2 mL混悬液，以藏红花素计，相当于给药剂量300 mg/kg，连续给药7天，小鼠未见死亡或异常。

实施例 6 藏红花素混悬剂对社交挫败应激模型小鼠的快速抗抑郁作用

慢性社交挫败应激模型是近年来最为广泛使用的抑郁小鼠模型，这种模型因具有明显的诱因（社交挫败应激）、建模成功率高、具有明显的表型呈现而在专业领域被广泛认可。由于大多数抑郁相关的应激具有社会性特征，包括环境压力、生活压力事件和人际交往挫折等，其本质上是社会性的，慢性社交挫败应激模型能更好地模拟社会性因素导致抑郁的真实过程，与人类抑郁症特征具有很高的相似性，此外还具有持久的行为学和生物学变化，是研究抑郁症最好的动物模型之一。

慢性社交挫败模型采用CD-1小鼠（退役鼠，雄性，4-6个月，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，体重48±5 g)和C57BL/6J小鼠（雄性，7~8周，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，体重20±2 g)，在标准饲养环境下（自由饮食与饮水，昼夜交替，各12小时），适应性饲养一周。

动物模型的建立：对CD-1小鼠连续筛选3天，筛选出有攻击性的CD-1小鼠用于造模。将CD-1小鼠和C57小鼠用带孔透明塑料隔板隔开，每天将C57小鼠放置在CD-1小鼠同侧使其接受攻击，

每次10分钟，每天接受一只新的CD-1小鼠的攻击，结束后将C57小鼠放在对侧，在剩余24小时内继续在视觉和味觉上接受CD-1小鼠的应激。连续造模10天。在第11天根据社交回避行为筛选社交系数小于1的小鼠（即抑郁敏感鼠）进行试验。

给药方式：对抑郁敏感鼠灌胃给予实施例1制备的规格①②③的藏红花素混悬制剂（0.2 mL/20 g体重），以氯胺酮为阳性药（腹腔注射，10 mg/kg），对照组和模型组给予等体积0.5%CMC-Na。

对小鼠社交回避行为的影响：给药后 24 小时进行社交行为评价。实验前将小鼠置于行为学测试房间适应光线和温度 30 分钟以上。将 C57 小鼠放于一个 40×40×40 cm 的旷场内，同时在社交区域放入一个空的网笼，记录 C57 小鼠在 2.5 分钟内的活动情况，结束后将 C57 小鼠移走并清理旷场区域。第二段时间在网笼内放入一只新的 CD-1 小鼠，同样记录 2.5 分钟。社交系数（SI）计算方法为 C57 小鼠在第二段时间内进入社交区域的时间与第一段时间内进入社交区域的时间的比值。

结果表明，模型组小鼠的社交系数与对照组相比显著下降，规格③藏红花素和阳性药氯胺酮可显著提高社交系数，其他组的藏红花素对社交回避行为没有明显改善作用（参见图4A）。

考虑到氯胺酮是目前唯一一个已上市的高效、快速抗抑郁药物（数小时内起效），本专利工艺制备的藏红花素混悬剂口服后具有接近氯胺酮的抗抑郁效果，而且无明显毒副作用，有望成为新一代高效、快速、低毒抗抑郁药。

对小鼠绝望行为的影响：使用强迫游泳实验（FST）评价小鼠的绝望行为，将 C57 小鼠放于一个 5 L（直径 11.8 厘米，高 27.5 厘米）的玻璃烧杯中（水位高 18~20 厘米，水温 23-25℃），小鼠彼此之间视觉隔离，记录小鼠活动情况，持续 6 分钟。由 2 名单盲人员分析后 4 分钟内小鼠在水中静止不动的时间，其中活动定义为游泳和攀爬，静止定义为漂浮不动或为了保持头部抬出水面而小幅度划水。

结果表明，抑郁模型小鼠的不动时间与对照组相比显著增加，提示小鼠出现绝望行为，口服规格③藏红花素混悬剂和腹腔注射氯胺酮显著降低不动时间，改善了小鼠的绝望行为（参见图 4B）。

进一步地，时程效应研究发现规格③的藏红花素混悬剂给药后在 2 h 开始显现改善抑郁行为的作用，在给药后 24 h 显著改善抑郁样行为，作用持续 48 h。安全性评价研究结果显示本发明所用的藏红花素给药剂量不引起肝肾损伤，对各种神经和精神行为无明显影响。

结论：口服规格③藏红花素对社交挫败应激模型小鼠具有快速、高效抗抑郁作用，其药

效与腹腔注射的氯胺酮相当。同时，口服藏红花素安全性好，不会引起成瘾问题。

实施例 7　藏红花素对束缚应激模型小鼠的快速抗抑郁作用

束缚应激模型是另一种公认的小鼠抑郁模型，能够较好地模拟人类生活中“无法控制”的拥挤、挫折等生活状态，既与人类产生应激及其导致的心身性疾病过程相似，又能够体现应激状态由急性转入慢性的发展趋势，符合抑郁症发病的理论基础。该模型可操作性强，重复性好，并能够很好模拟抑郁症的行为绝望、兴趣缺失等核心症状。

动物模型的建立：同实施例6选择C57小鼠，将50 mL EP管打孔用于束缚应激，造模时每天在固定时间将C57小鼠放入带孔的50 mL EP管，并注意在每只小鼠之间放置隔板，每天4-6小时，连续21天。

给药方式：造模结束后灌胃给予实施例1制备的规格①②③的藏红花素混悬制剂（0.2 mL/20 g体重），以氯胺酮为阳性药（腹腔注射，10 mg/kg），对照组和模型组给予等体积0.5%CMC-Na。

对小鼠绝望行为的影响：使用悬尾实验（TST）评价小鼠绝望行为，将 C57 小鼠分别用医用胶带粘住尾尖 1 厘米处并固定于悬尾箱中，头部离地约 20 厘米，小鼠彼此之间视觉隔离，录像记录小鼠的活动情况，持续记录 6 分钟。由 2 名单盲人员分析小鼠在后 4 分钟的不动时间，其中不动定义为完全静止不动或只有轻微的四肢运动。

结果表明，束缚应激造模显著增加小鼠不动时间，口服规格③藏红花素混悬剂和腹腔注射氯胺酮显著改善小鼠的绝望行为（参见图 5A）。

另外同实施例 6 使用强迫游泳实验评价小鼠的绝望行为，结果表明，模型组小鼠强迫游泳不动时间显著增加，规格③藏红花素混悬剂和氯胺酮显著降低不动时间（参见图 5B）。

结论：口服规格③藏红花素混悬剂对束缚应激模型小鼠具有快速、高效抗抑郁作用，其药效与腹腔注射的氯胺酮相当。

实施例 8　藏红花素对慢性不可预知应激模型小鼠的快速抗抑郁作用

慢性不可预知温和应激模型是传统上广泛使用的一种抑郁模型，模拟人类日常生活中接受的慢性低强度应激，接近轻中度抑郁症患者的疾病状态，能够模拟抑郁症的行为绝望、兴趣缺失等核心症状。

动物模型的建立：同实施例6选择C57小鼠，将小鼠用1%蔗糖水适应后，连续2周测定糖水偏好系数作为基础值。第2周结束后，根据糖水偏好系数随机分组。每天随机给予2种以下

应激：冰水游泳（10分钟），束缚（4小时），潮湿垫料（12小时），禁水禁食（24小时），社交挫败（10分钟），悬尾（30分钟），夜间光照（12小时），连续4周。

给药方式：造模结束后灌胃给予实施例1制备的规格③的30 mg/mL的藏红花素混悬制剂（0.2 mL/20 g体重），以氯胺酮为阳性药（腹腔注射，10 mg/kg），对照组和模型组给予等体积0.5%CMC-Na。

对小鼠兴趣丧失行为的影响：选用糖水偏好实验（SPT），分别给予1%蔗糖水或饮用水，实验前预适应24 h，且每12 h调换糖水和饮用水的水瓶位置，实验时称重记录夜间12 h内小鼠分别饮用糖水和饮用水的重量，糖水偏好系数计算公式为：饮用糖水重量/（饮用糖水重量+饮用纯净水重量）*100%。结果表明，给药后24小时，口服规格③的藏红花素混悬剂和腹腔注射的氯胺酮显著提高小鼠的糖水偏好行为（参见图6A）。

另外，同实施例 6 使用强迫游泳实验评价小鼠的绝望行为，结果表明，在慢性不可预知应激模型中，模型组小鼠的不动时间显著增加，单次灌胃给予规格③的藏红花素混悬剂和腹腔注射氯胺酮后 24 小时显著降低不动时间（参见图 6B）。

结论：口服规格③的藏红花素混悬剂对慢性不可预知应激模型小鼠具有快速、高效抗抑郁作用，其作用与腹腔注射氯胺酮相当。

实施例9　藏红花素混悬剂对迷走神经的作用

动物模型的建立：同实施例6建立社交挫败应激模型，使用社交系数筛选出抑郁敏感小鼠，随机分组后进行实验。

孤束核（NTS）是迷走神经入脑的部位，c-fos是神经元激活的标志物，取各组小鼠脑组织进行c-fos免疫荧光染色，结果显示，仅有规格③的藏红花素混悬剂组在孤束核有大量c-fos表达（参见图7A），提示藏红花素在肠道蓄积后可激活迷走神经。测定伏隔核cAMP水平，结果显示，抑郁模型小鼠伏隔核cAMP水平相比对照组显著下降，规格③的藏红花素混悬剂可升高伏隔核cAMP水平（参见图7B）。

体内分布研究表明只有规格③的藏红花素混悬剂口服后在盲肠和结肠部位显著蓄积，规格①②没有明显蓄积。因此，藏红花素混悬剂在肠道蓄积后可激活迷走神经并升高伏隔核cAMP水平。

结论：藏红花素混悬剂口服后在盲肠和结肠部位蓄积时，可在肠道通过激活迷走神经提高伏隔核cAMP水平产生抗抑郁作用。

实施例10　切断迷走神经抵消藏红花素的抗抑郁作用

动物模型的建立：同实施例6建立社交挫败应激模型，使用社交系数筛选出抑郁敏感小鼠，随机分组后，做迷走神经切断或假手术。迷走神经切断组，在小鼠麻醉后，将腹部脱毛处理并消毒，用灭菌手术剪刀切开腹部皮肤，找到小鼠胃入口处，分离与贲门相连的食道末端，用细手术镊小心分离并剪断两侧各一条迷走神经，缝合腹部皮肤并消毒。术后两天连续腹腔注射抗生素防止感染。假手术组除不剪断迷走神经外，其余操作与手术组相同。

灌胃给予实施例1制备的规格③的藏红花素混悬剂（0.2 mL/20 g体重），给药24小时后，评价社交回避行为、悬尾绝望行为和糖水偏好兴趣缺失行为，结果表明，社交挫败模型复合假手术组给予藏红花素后显著提高社交系数，改善了社交回避行为，而社交挫败模型复合切断迷走神经组给予藏红花素后对社交回避行为没有明显改善（参见图8A）。同样，假手术组给予藏红花素可显著降低悬尾不动时间，而迷走神经切断后抵消了藏红花素的抗抑郁作用（参见图8B）。糖水偏好实验表明，假手术组给予藏红花素可提高糖水偏好系数，而切断迷走神经进一步降低了小鼠糖水偏好系数，且切断迷走神经抵消了大部分藏红花素的改善作用（参见图8C）。

此外，测定伏隔核脑区cAMP水平，结果表明，假手术组给予藏红花素可提高伏隔核脑区cAMP水平，切断迷走神经后阻断了藏红花素对伏隔核cAMP的调控作用（参见图8D）。综合前期研究发现伏隔核cAMP为抑郁调控靶标，提示藏红花素发挥快速抗抑郁药效的主要机制为通过迷走神经调控伏隔核cAMP水平。

结论：藏红花素通过迷走神经调控伏隔核cAMP发挥快速抗抑郁作用。

对于本领域技术人员，本公开不只局限于前述说明性实施例，在不脱离其必要属性的情况下能以其它特定形式体现。因此期望认为，所有方面均作为说明性而不是限制性、对所附权利要求进行参考的实施例而不是前述实施例，引用文献只是针对附加的权利要求而不是上述的实例，以及落入权利要求等效性的含义和范围之内的所有变化因此预期包含于此。

本说明书中列举的所有专利、专利申请和文献参考均在此以其全部内容引入作为参考。在不一致的情况下，包括定义的本公开将是有说服力的。

权 利 要 求 书

1. 一种藏红花素混悬剂，其特征在于含有下述质量比的活性成分与辅料：藏红花素：助悬剂=0.2-20:0.4-2，余量为水，其中助悬剂与混悬剂的质量百分比为 0.2-0.5%。
2. 根据权利要求 1 所述的藏红花素混悬剂，其特征在于所述的助悬剂为羧甲基纤维素钠。
3. 根据权利要求 2 所述的藏红花素混悬剂，其特征在于所述藏红花素：羧甲基纤维素钠的质量比为 3-20:0.4-1。
4. 根据权利要求 3 所述的藏红花素混悬剂，其特征在于所述藏红花素：羧甲基纤维素钠的质量比为 4-8: 1，优选羧甲基纤维素钠的质量比为 6: 1。
5. 根据权利要求 1~4 中任一项所述的藏红花素混悬剂，其特征在于所述的藏红花素混悬剂是将活性成分藏红花素与所述的助悬剂经过简单物理混合，再溶于水中成为混悬剂；或者将活性成分藏红花素分散于事先配制好的助悬剂水溶液中，成为混悬剂。
6. 根据权利要求 5 所述的藏红花素混悬剂，其特征在于所述的藏红花素过 40-80 目筛，助悬剂羧甲基纤维素钠过 60-100 目筛。
7. 权利要求 1~4 中任一项所述的藏红花素混悬剂在制备快速起效的抗抑郁药物中的应用。
8. 根据权利要求 7 所述的应用，其特征在于所述的快速起效为 24-48 小时内起效。
9. 根据权利要求 8 所述的应用，其特征在于所述的藏红花素混悬剂口服给药后，活性成分藏红花素在盲肠和结肠部位显著蓄积，在肠道通过迷走神经调控升高伏隔核 cAMP 水平发挥快速抗抑郁作用。
10. 根据权利要求 7 所述的应用，其特征在于所述的藏红花素混悬剂人体给药剂量为以藏红花素计，0.5-4 g/60 kg，优选 1-2 g/60 kg。

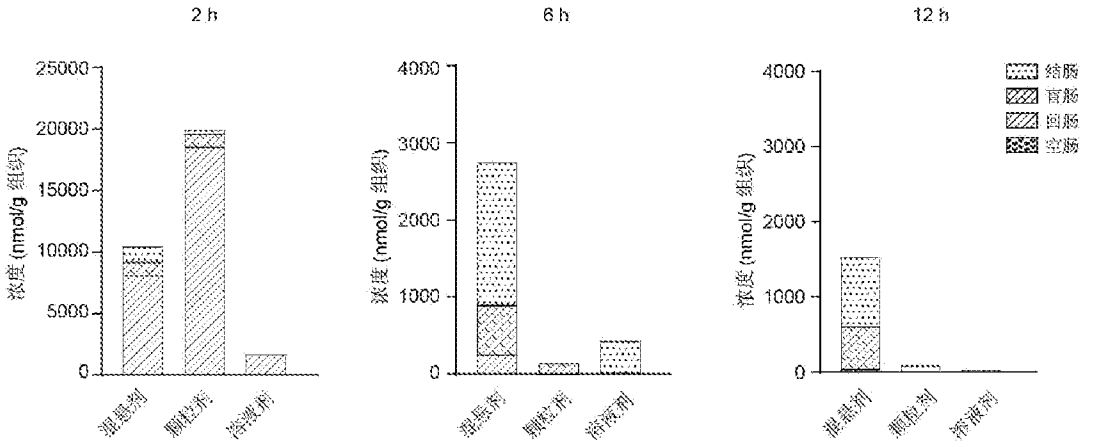
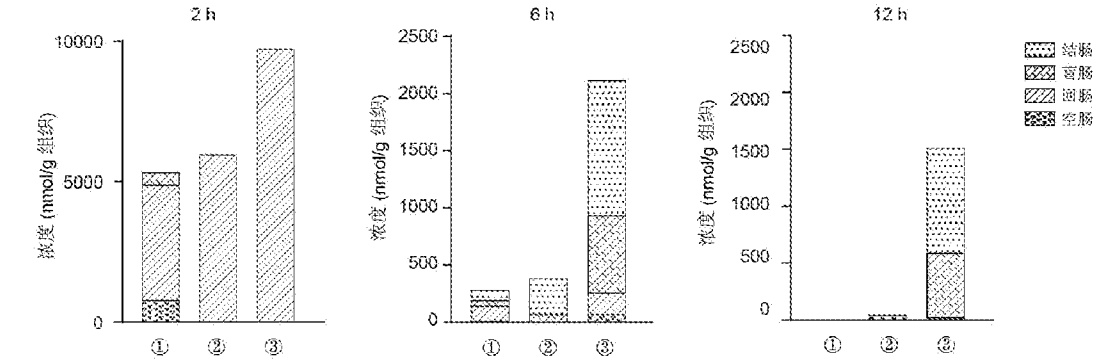


图1

A 以CMC-Na为助悬剂



B 以HPMC为助悬剂

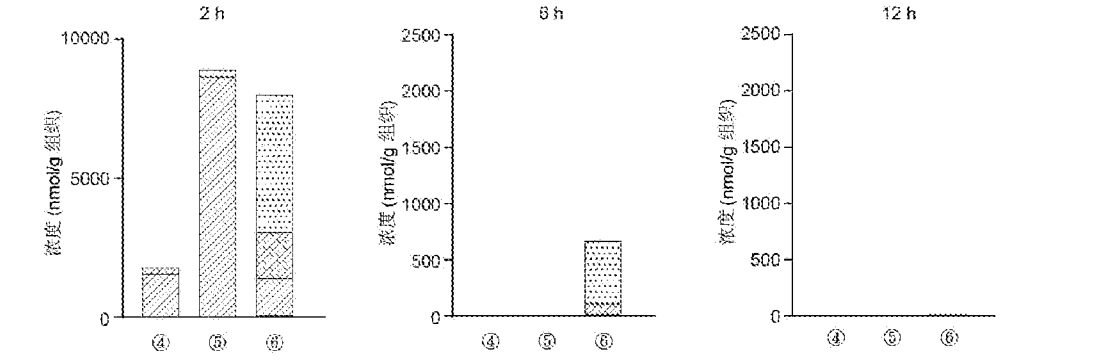


图2

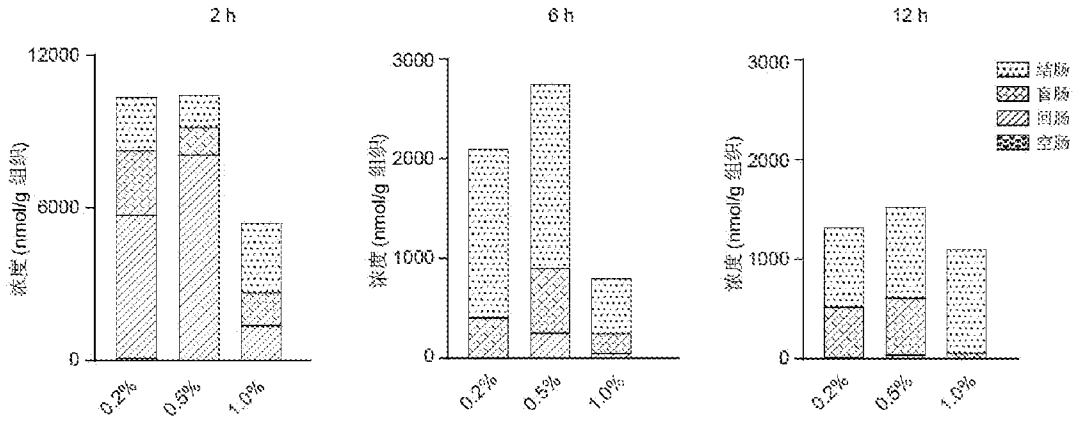

2 h
6 h
12 h
浓度 (nmol/g 组织)
12000
6000
0
3000
2000
1000
0.2%
0.5%
1.0%
结肠
盲肠
回肠
空肠

图3

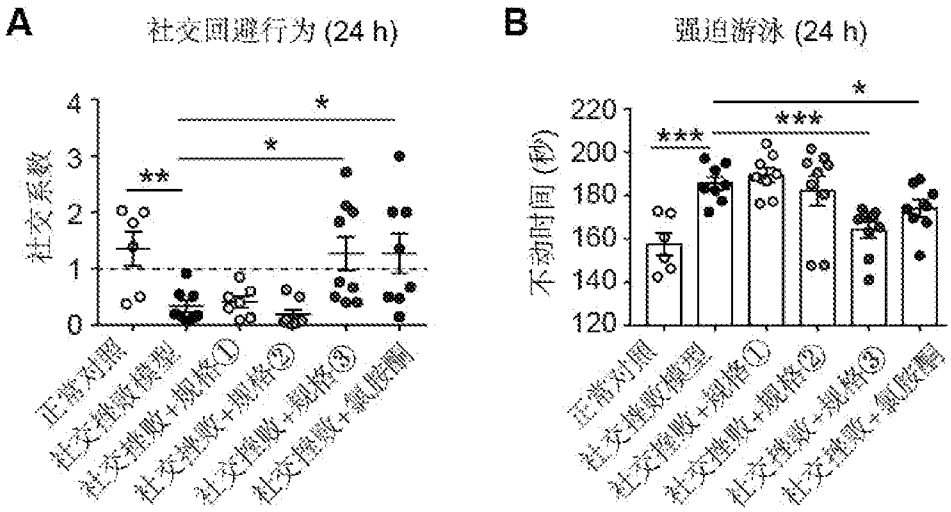

A
社交回避行为 (24 h)
社交系数
B
强迫游泳 (24 h)
不动时间 (秒)
正常对照
社交挫败模型
社交挫败+规格①
社交挫败+规格②
社交挫败+规格③
社交挫败+氯胺酮

图 4

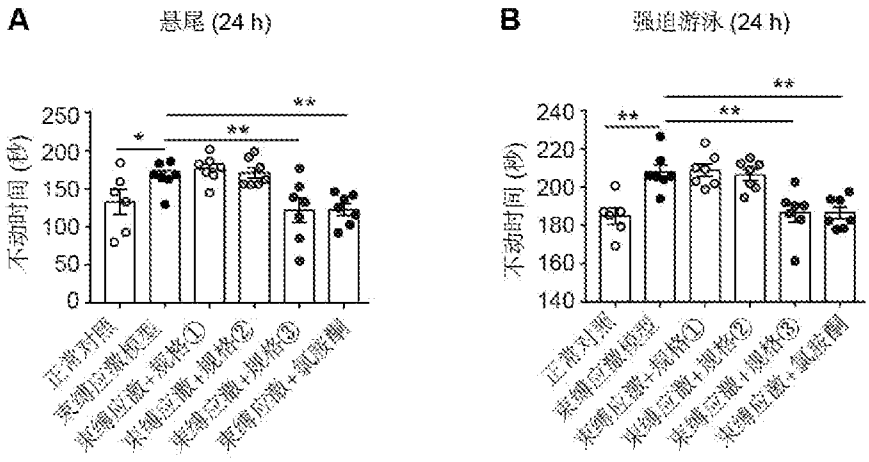

A
悬尾 (24 h)
不动时间 (秒)
250
200
150
100
50
0
*
**
**
正常对照
不可预知应激模型
不可预知应激+规格①
不可预知应激+规格②
不可预知应激+规格③
不可预知应激+氯胺酮
B
强迫游泳 (24 h)
不动时间 (秒)
240
220
200
180
160
140
**
**
**
正常对照
不可预知应激模型
不可预知应激+规格①
不可预知应激+规格②
不可预知应激+规格③
不可预知应激+氯胺酮

图 5

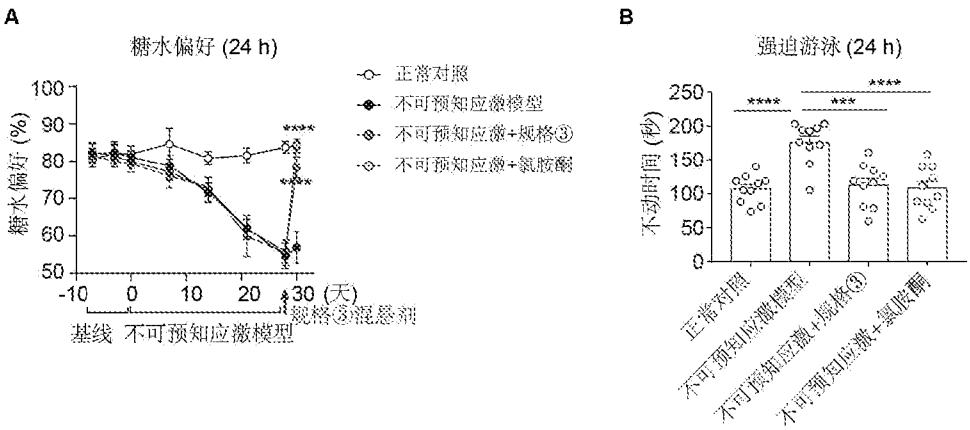

A
糖水偏好 (24 h)
糖水偏好 (%)
100
90
80
70
60
50
-10
0
10
20
30 (天)
基线
不可预知应激模型
规格③混悬剂
正常对照
不可预知应激模型
不可预知应激+规格③
不可预知应激+氯胺酮
B
强迫游泳 (24 h)
不动时间 (秒)
250
200
150
100
50
0
****
***
****
正常对照
不可预知应激模型
不可预知应激+规格③
不可预知应激+氯胺酮

图 6

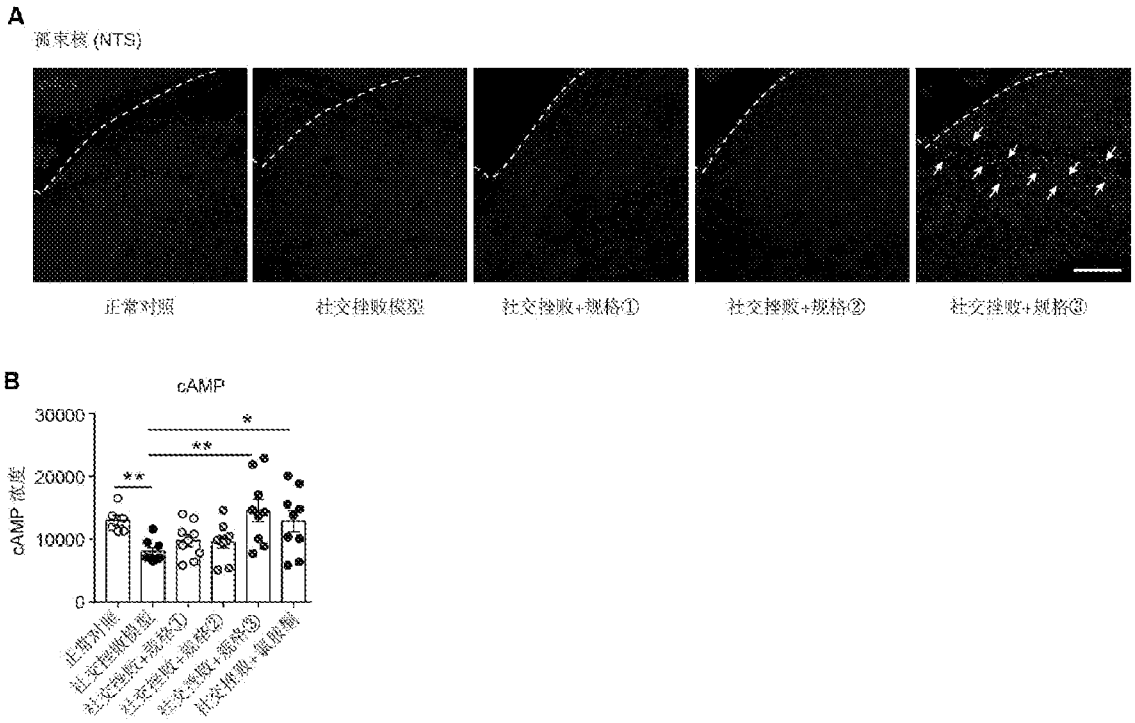

A
孤束核 (NTS)
正常对照
社交挫败模型
社交挫败+规格①
社交挫败+规格②
社交挫败+规格③
B
cAMP
cAMP 浓度
30000
20000
10000
0
**
**
*
正常对照
社交挫败模型
社交挫败+规格①
社交挫败+规格②
社交挫败+规格③
社交挫败+氟哌醇

图 7

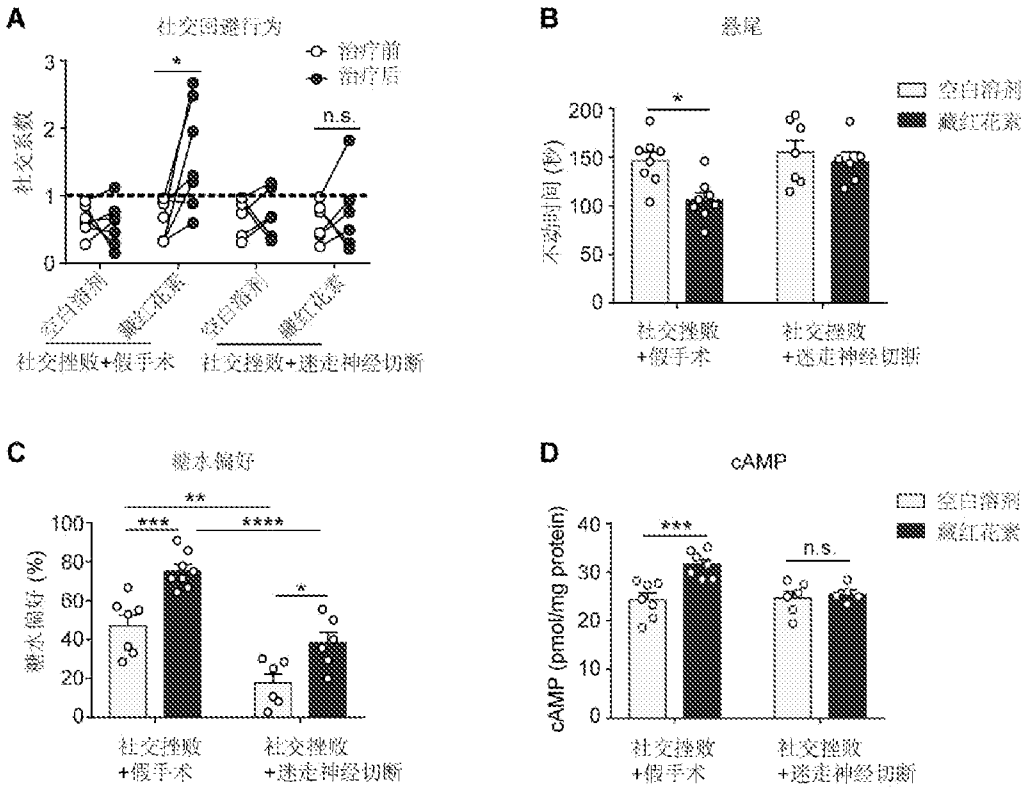

A
社交回避行为
治疗前
治疗后
社交系数
3
2
1
0
*
n.s.
空白溶剂
藏红花素
空白溶剂
藏红花素
社交挫败+假手术
社交挫败+迷走神经切断
B
悬尾
空白溶剂
藏红花素
不动时间 (秒)
200
150
100
50
0
*
社交挫败
+假手术
社交挫败
+迷走神经切断
C
糖水偏好
糖水偏好 (%)
100
80
60
40
20
0
**
***
****
*
社交挫败
+假手术
社交挫败
+迷走神经切断
D
cAMP
空白溶剂
藏红花素
cAMP (pmol/mg protein)
40
30
20
10
0
***
n.s.
社交挫败
+假手术
社交挫败
+迷走神经切断

图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/102757

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/7024 (2006.01)i; A61K 9/10(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, DWPI, ENTXTC, WPABSC, 百度学术, BAIDU SCHOLAR: 藏红花素; 西红花素; 西红花苷; 混悬; 悬浮; 羧甲基纤维素钠; 助悬剂; 抑郁; crocin crocetin CMC-Na suspension Depression mooddisorders HPMC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 113730387 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 03 December 2021 (2021-12-03) embodiments 1-2, figures 1-5, and claims 1-10	1-10,
Y	陈春林等 (CHEN, Chunlin et al.). "西红花苷快速抗抑郁作用及其调节 mTOR-BDNF信号通路的研究 (RAPID ANTIDEPRESSANT EFFECT OF CROCIN BASED ON mTOR-BDNF SIGNALING PATHWAY)" *井冈山大学学报(自然科学版) (JOURNAL OF JINGGANGSHAN UNIVERSITY (NATURAL SCIENCE))*, Vol. 43, No. 3, 31 May 2022 (2022-05-31), pp. 41-46 1.1.1 section, table 1. DOI:10.3669/j.issn.1674-8085.2022.03.007	1-10
Y	CN 110283220 A (ZHEJIANG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY; ZHEJIANG JIURUTANG BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 27 September 2019 (2019-09-27) examples, and claims 8-10	1-10,
Y	WANG, Ping et al. "Antidepressant Effects of Crocin-1 from Saffron in Mice with Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression" *The FASEB Journal*, Vol. 33, No. s1, 01 April 2019 (2019-04-01), p. lb75-lb75 abstract. https://doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.lb75	1-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 September 2023	**29 September 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/102757

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101791314 A (FUDAN UNIVERSITY) 04 August 2010 (2010-08-04) abstract	1-10
PX	CN 115105471 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 27 September 2022 (2022-09-27) claims 1-10	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/102757

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 113730387 A	03 December 2021	None	
CN 110283220 A	27 September 2019	None	
CN 101791314 A	04 August 2010	CN 101791314 B	04 January 2012
CN 115105471 A	27 September 2022	CN 115105471 B	20 January 2023

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/102757

A. 主题的分类

A61K 31/7024 (2006.01)i; A61K 9/10(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT,DWPI,ENTXTC,WPABSC,百度学术:藏红花素 西红花素 西红花苷 混悬 悬浮 羧甲基纤维素钠 助悬剂 抑郁; crocin crocetin CMC-Na suspension Depression mooddisorders HPMC

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 113730387 A (中国药科大学) 2021年12月3日 (2021-12-03) 实施例1-2、附图1-5，权利要求1-10	1-10
Y	陈春林等. "西红花苷快速抗抑郁作用及其调节 mTOR-BDNF信号通路的研究" 井冈山大学学报(自然科学版)，第43卷，第3期，2022年5月31日 (2022-05-31)，第41-46页 1.1.1部分、表1。DOI:10.3669/j.issn.1674-8085.2022.03.007	1-10
Y	CN 110283220 A (浙江工业大学；浙江九如堂生物科技有限公司) 2019年9月27日 (2019-09-27) 试验例、权利要求8-10	1-10
Y	Ping Wang等. "Antidepressant Effects of Crocin-1 from Saffron in Mice with Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression" The FASEB Journal, 第33卷，第s1期，2019年4月1日 (2019-04-01)，第lb75-lb75页 摘要。https://doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.lb75	1-10
A	CN 101791314 A (复旦大学) 2010年8月4日 (2010-08-04) 摘要	1-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年9月20日	2023年9月29日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 张伟 电话号码 (+86) 010-62411128

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/102757

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 115105471 A (中国药科大学) 2022年9月27日 (2022 - 09 - 27) 权利要求1-10	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/102757

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	113730387	A	2021年12月3日	无			
CN	110283220	A	2019年9月27日	无			
CN	101791314	A	2010年8月4日	CN	101791314	B	2012年1月4日
CN	115105471	A	2022年9月27日	CN	115105471	B	2023年1月20日