(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106102759 A
(43)申请公布日 2016.11.09

(21)申请号 201580012470.2

(22)申请日 2015.03.20

(30)优先权数据
MI2014A000533 2014.03.28 IT

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2015/052053 2015.03.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/145316 EN 2015.10.01

(71)申请人 霍图斯诺伟司有限责任公司
地址 意大利,拉奎拉

(72)发明人 S·比斯蒂 R·马卡罗内
M·A·马吉

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
代理人 程伟 刘彬娜

(51)Int.Cl.
A61K 36/88(2006.01)
A61K 36/9066(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A23K 20/10(2016.01)
A23L 33/105(2016.01)
A61K 31/7024(2006.01)
A61K 31/12(2006.01)

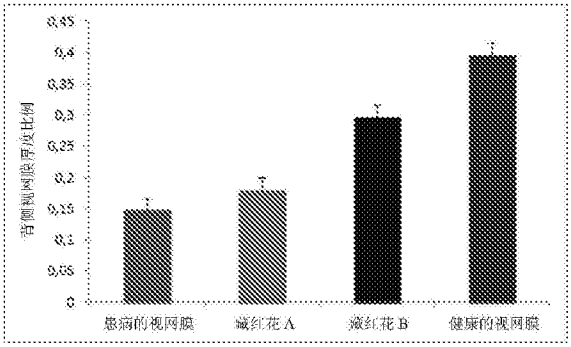
权利要求书1页 说明书9页 附图2页

(54)发明名称

基于藏红花的用于预防和/或治疗变性眼病的组合物

(57)摘要

本发明涉及包含藏红花的药物、膳食和/或食品组合物,其用于预防和/或治疗变性眼病的用途。本发明还涉及包含藏红花和姜黄素的组合,并且涉及包含所述组合的药物、膳食和/或食品组合物,其用于通过口服途径预防和/或治疗变性眼病的用途。



CN 106102759 A

1.药物、膳食和/或食品组合物，优选食品补充剂，其用于治疗变性眼病的用途，所述组合物包含有效量的藏红花，其中反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖以基于藏红花的总重量以重量计等于或大于16.9％的量存在。

2.根据权利要求1所述的用途的组合物，其特征在于，在所述藏红花中，反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖优选以基于藏红花的总重量以重量计等于或大于8％的量存在。

3.根据权利要求1或2所述的用途的组合物，其特征在于，所述变性眼病选自遗传性视网膜变性和诱发性视网膜变性。

4.根据权利要求3所述的用途的组合物，其中，所述遗传性视网膜变性为色素性视网膜炎和斯特格病，所述诱发性视网膜变性为年龄相关性黄斑变性。

5.根据前述权利要求任一项所述的用途的组合物，其特征在于，所述组合物含有5至50mg的量的番红花Crocus sativus。

6.根据前述权利要求任一项所述的用途的组合物，其特征在于，以20mg/日的日剂量施用所述藏红花。

7.根据前述权利要求任一项所述的用途的组合物，其特征在于，其进一步含有有效量的姜黄素。

8.根据权利要求7所述的用途的组合物，其特征在于，所述组合物含有30至200mg的量的姜黄Curcuma longa，和5至50mg的量的番红花。

9.根据权利要求7或8中任一项所述的用途的组合物，其特征在于，以20mg/日的每日剂量施用所述藏红花，和以100mg/日的每日剂量施用所述姜黄素。

10.根据前述权利要求任一项所述的用途的组合物，其特征在于，其被施用至哺乳动物，特别是人。

11.根据前述权利要求任一项所述的用途的组合物，其进一步包含至少一种生理学上可接受的赋形剂。

12.根据前述权利要求任一项所述的用途的组合物，其为片剂、颗粒、糖衣丸或胶囊的形式，优选片剂的形式。

13.根据前述权利要求任一项所述的用途的组合物，其特征在于所述藏红花来源于阿布鲁佐、翁布里亚或托斯卡纳地区。

基于藏红花的用于预防和/或治疗变性眼病的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种包含藏红花(saffron)的药物、膳食和/或食品组合物，优选食品补充剂，以及其在预防和/或治疗变性眼病中的用途。

[0002] 本发明的另一个方面涉及一种包含藏红花和姜黄素(curcumin)的药物、膳食和/或食品组合物，优选食品补充剂，其用于预防和/或治疗变性眼病的用途。

背景技术

[0003] 神经变性疾病的特征在于神经细胞的缺乏，当自我淘汰的基因程序(即，细胞凋亡)被触发时所述神经细胞死亡。

[0004] 细胞凋亡是神经元细胞死亡以及诱发性和遗传性视网膜变性的主要机制，所述诱发性和遗传性视网膜变性如年龄相关性黄斑变性(AMD)，和所有归因于基因突变的变性疾病如，例如色素性视网膜炎(RP)。

[0005] 在老年人中，AMD是视力丧失最常见的原因。

[0006] AMD发病机理似乎是基因突变、视网膜色素上皮细胞和邻近组织的代谢应激以及外源因素之间相互作用的结果，所述相互作用决定了细胞凋亡引起的光感受器的损伤或死亡。

[0007] 光感受器是将光转化为电信号的神经细胞，在神经网络水平处理的信号引起视觉感知。它们的代谢是强烈的，需要大量的氧气。然而随着年龄增长，机制趋于堵塞，并且至关重要的氧气对于这些细胞可能变得有毒，损伤它们最终导致它们死亡。这就是在各种形式的老年性失明中，以及由于基因缺陷，在遗传性黄斑病变，如色素性视网膜炎和斯特格(Stargardt)病中所发生的。

[0008] 具体地，AMD影响视网膜的黄斑中心区域，神经节细胞和视锥细胞高度集中于该区域。

[0009] 迄今为止，已提供了各种治疗的可能性，但结果依然平平。光动力疗法、氟羟氢化泼尼松(triamcinolone)或抗血管生成药物的玻璃体内注射是目前市场上可获得的治疗。

[0010] RP典型的特征在于视网膜的视锥细胞和视杆细胞的营养障碍，所述营养障碍引起这些光感受器细胞死亡，导致视力的逐步且进行性的丧失。

[0011] 流行病学资料指出，在AMD和RP中，一些因素可以增加或减少光感受器的变性和/或功能障碍的可能性。许多风险因子是氧化类型的，而其他保护因子则起到抗氧化剂的作用。

[0012] 保护作用归因于膳食补充剂，其含有抗氧化剂，如类胡萝卜素、叶黄素和玉米黄质，其为黄斑色素的成分，其作用是抵消因暴露于光而产生的氧反应性物质。

[0013] 藏红花(即，番红花(Crocus sativus)植株的柱头)因其抗氧化/抗炎活性而闻名。最近，已证明其粗提取物和纯衍生物能够预防肿瘤形成、动脉粥样硬化、以及肝和肾损伤。

[0014] 藏红花的化学成分是复杂的，并且有获得自不同品种的和以不同方式制备的许多种类的藏红花。

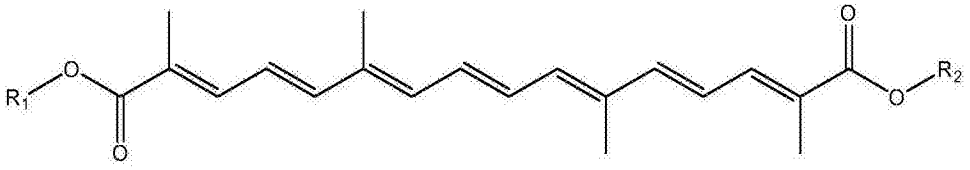
[0015] 这些品种的差别在于它们的组分的量，如藏红花素(crocin)、藏红花酸(crocetin)(类胡萝卜素衍生物)、藏红花苦甙(picrocrocin)、山奈酚(campherol)和藏花醛(safranal)的量。

[0016] 最近的实验研究描述了藏红花在经历氧化应激的视网膜光感受器的神经保护中的作用(Maccarone等人Invest.Ophthal.Visual Sci.49(3):1254-61,2008)。在这些实验中，能够证明藏红花强化的膳食维持了光感受器的形态和功能，显著减少其细胞的死亡。

[0017] 已证明藏红花预防光感受器细胞凋亡的活性归因于其中含有的藏红花素。

[0018] 已证明藏红花素能够激活代谢通路以保护细胞免于凋亡，并且能够减少由光引起的离体的光感受器的死亡。

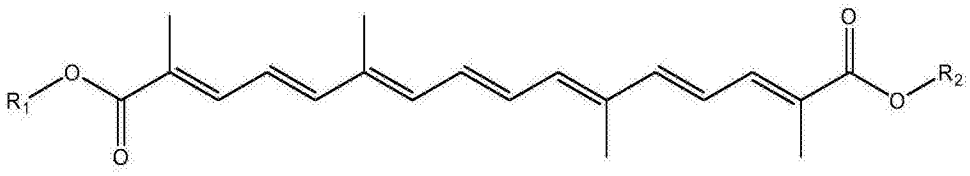
[0019] 从化学上来说，藏红花素为式I的化合物，即，二羧酸藏红花酸的二酯，其中羧基被R_1和R_2酯化，其中R_1和R_2基团可以独立地为龙胆二糖、葡萄糖和许多其它的糖：

[0020] 

式 I

[0021] 因此，不同的藏红花素可以被区分开，其中藏红花酸基团被不同的糖酯化。

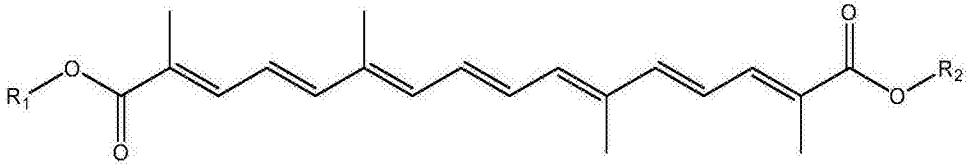
[0022] 在不同的藏红花品种中，较大量的藏红花素为式II的反-藏红花素T1(反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖)

[0023] 

式 II

[0024] 其中R_1＝R_2＝龙胆二糖，

[0025] 和式III的反-藏红花素T2(反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖)

[0026] 

式 III

[0027] R_1＝龙胆二糖和R_2＝葡萄糖。

[0028] 其也属于在藏红花酸烷基链的5-6双键上具有不同构型的藏红花素类似物，即具有顺式构型而非反式构型的化合物，所谓的顺-藏红花素。

[0029] 如上所提及，并非所有的藏红花品种在预防光感受器细胞凋亡中都是同样有效的。

[0030] 并且，在不同地理来源的藏红花品种中进行的调查揭露了这些不同的藏红花品种的差异主要在于其反式和顺式藏红花素的含量，调查还显示关于对抗细胞凋亡的效果的实验结果相应地变化。

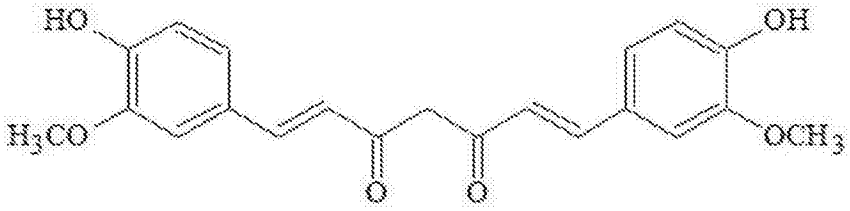
[0031] 此外，关于不同来源的藏红花品种的比较，经常发现对于一些品种，不同的反式和/或顺式藏红花素的含量在一批收获物和另一批收获物中并非是大体上恒定的，而可能会变动至不可忽视的程度。

[0032] 因此显然，对使用一般藏红花作为预防或治疗剂的简单参考不足以保证期望的结果。例如，如果在具有用同样的机制诱导的相同程度的眼内变性的小鼠中，分别使用来自意大利中部，特别是来自阿布鲁佐、翁布里亚和托斯卡纳的藏红花，和一种产自中东(如产自伊朗)的藏红花，平行地进行随后说明的治疗方案，则所获得的结果完全不同，也就是说，在相同的实验条件下，使用第二种藏红花，并未观察到与使用第一种藏红花所获得的改善可相比的改善。

[0033] 并且，通过使用产自新西兰或塔斯马尼亚的藏红花获得了类似的结果，以至于不能假定不同的地理和气候条件的干扰或联合(concurrence)，因为意大利中部和塔斯马尼亚的地理和气候条件是彼此完全不同的。

[0034] 姜黄素是姜黄(Curcuma longa)的主要生物活性组分，其是姜黄(turmeric)植物群的一种组分。姜黄素获得自该植物的根和根茎(地下茎)。

[0035] 姜黄素的化学式为$C_{21}H_{20}O_6$，其还被称为二阿魏酰基甲烷(diferuloylmethane)，结构式如下：

[0036] 

[0037] 姜黄素与明显的抗癌、抗炎和抗氧化性质有关，并且由于该原因，其被用作大量疾病的天然治疗。

[0038] 已证明姜黄素在预防某些炎症和变性眼病中是有效的。

[0039] 例如，向暴露于光的大鼠施用添加有0.2％姜黄素的膳食，显示出视网膜氧化和炎性应激的发作的降低(Mandal等人Free Radic Biol Med.2009;46(5):672-679)。

[0040] 在视紫红质基因受到P23H突变影响的大鼠中，以100mg/kg的量施用的姜黄素还被证明在抑制视紫红质聚集体的形成中有活性。在约25％的色素性视网膜炎的常染色体形式中，这些聚集体的累积与光感受器变性有关。施用了姜黄素的转基因大鼠显示了在视网膜的形态，特别是在光感受器保护中的改善(Vasireddy V.等人PLoS ONE;六月2011;卷6(6):1-10)。

[0041] 本发明的主要目的是提供一种允许治愈并且还允许预防变性眼病的组合物，治愈是指阻止或甚至部分改善在治疗开始时存在的眼内变性。

发明内容

[0042] 使用包含与至少一种生理学上可接受的赋形剂相联合的藏红花的药物、膳食和/或食品组合物实现该目的，其用于预防和/或治疗变性眼病。

[0043] 本发明涉及的眼睛的变性疾病为遗传性视网膜变性，如归因于基因突变的所有变性形式，如色素性视网膜炎(RP)和斯特格病，或诱发性视网膜变性，如年龄相关性黄斑变性

(AMD)。

[0044] 本发明中的“藏红花”是指获得自番红花的干燥的产品，其包含藏红花素、藏红花苦甙、山奈酚和藏花醛，在该混合物中，反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖以基于藏红花的总重量以重量计等于或大于16.9％的量存在，并且反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖优选以基于藏红花的总重量以重量计等于或大于8％的量存在。

[0045] 因此，本发明涉及一种药物、膳食和/或食品组合物，优选食品补充剂，其用于治疗变性眼病，特别是归因于基因突变的所有变性形式，如色素性视网膜炎(RP)和斯特格病，或诱发性视网膜变性，如年龄相关性黄斑变性(AMD)的用途，所述组合物包含有效量的藏红花，其中反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖的量为基于藏红花的总重量以重量计等于或大于16.9％，并且反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖的量优选为基于藏红花的总重量以重量计等于或大于8％。

[0046] 在一个优选的方面，在本发明的组合物中含有的藏红花来源于阿布鲁佐、翁布里亚或托斯卡纳地区。

[0047] 可以全身地，特别是通过口服途径施用组合物，而不要求治疗变性眼病的已知方法中使用的技术，如玻璃体内注射或光动力疗法，这些技术是高侵入性的，并且无论如何对患者是难以忍受的。

[0048] 治疗的每日剂量和持续时间根据指征、年龄和患者的临床情况而变化。

[0049] 本发明的另一个具体方面是当在患者中确立藏红花的某种血液水平时，则实现预期的效果，如根据实验所确立的，仅在施用等于20mg/日的藏红花的量15日后实现的水平。

[0050] 换言之，假设地，即使在单一溶液中向患者施用相当于20mg/日的施用的相同量的藏红花，也不能实现藏红花发挥其作用所需的血液水平，因此，似乎即使以超出上述剂量施用藏红花，超出的量也被排出而没有任何作用。

[0051] 在一个优选的方面，本发明的药物、膳食和/或食品组合物在同一剂量单位中包含与至少一种生理学上可接受的赋形剂相联合的有效量的藏红花。

[0052] 由于使用藏红花(即，获得自番红花的干燥的产品)实现根据本发明的组合物，根据本发明的组合物包含5至50mg的量的番红花，即，每日剂量将需要符合以上说明的限制。

[0053] 还显示藏红花与合适量的姜黄素的组合允许获得在预防和/或治疗变性眼病的效果方面进一步的优势。

[0054] 在另一个方面，本发明因此涉及一种包含与有效量的姜黄素组合的有效量的藏红花的药物、膳食和/或食品组合物，优选食品补充剂，其用于治疗变性眼病，特别是归因于基因突变的变性疾病，如色素性视网膜炎(RP)和斯特格病，或诱发性视网膜变性，如年龄相关性黄斑变性(AMD)的用途，其中反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖以相对于藏红花的总重量以重量计大于或等于16.9％的量存在，并且反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖优选以基于藏红花的总重量以重量计等于或大于8％的量存在。

[0055] 对于姜黄素，发现有效剂量为约100mg/日。

[0056] 相比于仅包含藏红花或姜黄素的组合物，包含藏红花和姜黄素的组合的本发明的组合物能够发挥更强的活性，因此证明了藏红花和姜黄素的组合产生的协同作用。

[0057] 本发明的一个具体的特征是施用的组合物包含通常被分类为香料并且对于患者没有副作用的物质，因为藏红花和姜黄(姜黄提取物是所谓的“咖喱(curry)”的主要组分)

都是许多食谱中常见的成分。

[0058] 在本发明的一个方面，藏红花和姜黄素的组合的特征在于以20mg/日的每日剂量施用所述藏红花，并以100mg/日的每日剂量施用所述姜黄素。

[0059] 在另一个方面，本发明涉及一种包含与至少一种生理学上可接受的赋形剂相联合的藏红花的药物、膳食和/或食品组合物，其用于预防和/或治疗变性眼病，特别是归因于基因突变的变性疾病，如色素性视网膜炎(RP)和斯特格病，或诱发性视网膜变性，如年龄相关性黄斑变性(AMD)的用途，其中反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖以基于藏红花的总重量以重量计大于或等于16.9％的量存在，并且反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖优选以基于藏红花和姜黄素的总重量以重量计等于或大于8％的量存在。

[0060] 本发明的药物、膳食和/或食品组合物优选被配制为固体形式，所述固体形式选自片剂、颗粒、糖衣丸或胶囊，更优选片剂。

[0061] 为了获得根据本发明的药物、膳食和/或食品组合物，优选使用以下种类的已知的赋形剂：抗结块剂、甜味剂、表面活性剂(阳离子型、阴离子型或非离子型)、稀释剂、聚集剂或粘合剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、增溶剂、乳化剂、湿润剂、调味剂、包衣剂、着色剂、酸度调节剂，或其混合物。

[0062] 在一个优选的方面，本发明的药物组合物在同一剂量单位中包含与至少一种生理学上可接受的赋形剂相组合的藏红花和姜黄素，为用于口服施用的片剂的形式。

[0063] 由于使用藏红花(即，获得自番红花的干燥的产品)和姜黄素(即，获得自姜黄根茎的黄颜色的产品)实现根据本发明的组合物，根据本发明的组合物包含30至200mg的量的姜黄，以及5至50mg的量的番红花，即，每日剂量将需要符合以上说明的限制。

[0064] 本发明进一步提供一种用于预防和/或治疗眼睛的变性疾病的方法，其特征在于施用有效量的藏红花，其中反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖以基于藏红花的总重量以重量计等于或大于16.9％的量存在，并且反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖优选以基于藏红花和姜黄素的总重量以重量计等于或大于8％的量存在，所述方法提供20mg/日的藏红花和100mg/日的姜黄素的全身每日施用，持续超过15日的时间，优选至少三个月。

[0065] 在一个优选的方面，向哺乳动物尤其是人施用本发明的组合和/或药物组合物。

具体实施方式

[0066] 以下实施例旨在更好地理解本发明，而不以任何形式限制本发明。

[0067] 实施例

[0068] 实施例1

[0069] 视网膜的形态学分析

[0070] 在视网膜变性模型中经受光损伤的SD白化大鼠中，通过进行视网膜的形态学分析验证在神经保护的活性方面与施用藏红花有关的功效特性，以量化损伤并评价藏红花可能的保护活性。

[0071] 在第一组中，以每Kg动物体重1mg藏红花的剂量，使用溶解于普通自来水中的藏红花处理每只大鼠持续7日。每日准备该处理。

[0072] 第二组大鼠不经受任何处理。

[0073] 在第七日，使动物经受光损伤持续24h，并随后处理持续另外7日。在这之后，将它

们处死，将眼睛外植并分离视网膜。

[0074] 然后，测量视网膜的外核层(ONL)(其含有光感受器)的厚度和整个视网膜的厚度，并计算这些值的比例。

[0075] 获得的结果已显示，相比于未处理的动物，使用藏红花预先处理的动物显示了较少的视网膜厚度变薄。

[0076] 当暴露于光损伤后视网膜的厚度降低。因此，视网膜内层的厚度与整个视网膜的厚度的比例指示了动物所经受的光损伤。

[0077] 藏红花的神经保护活性因此被证明。

[0078] 实施例2

[0079] 为了从实验上验证根据本发明的藏红花和姜黄素的组合的作用，制备片剂组合物，每个片剂包含10mg的番红花和50mg的姜黄连同常见的固体组合物赋形剂，其中活性成分呈固体粉末形式。

[0080] 将具有较高平均年龄(55至85岁)的29位患者分为两组，所述患者全部患有早期的年龄依赖性的双侧黄斑变性，使第一组经历两片/日的施用持续90日，在治疗开始时和90日之后进行一系列临床测试。

[0081] 调查涉及斯内伦(Snellen)视敏度测试，通过直接和间接检眼镜调查的眼底检查，以及根据记载的技术进行的fERG测试(B.Falsini等，“Retinal sensitivity to flicker modulation:reduced by early age-related maculopathy，“Investigative Ophthalmology and Visual Science，卷41，no.6，第1498-1506页，2000)。

[0082] 在90日结束时，在15日的间隔之后，调换患者组重复进行测试(即，向在上一时间段使用本发明的组合物处理的组施用安慰剂)。

[0083] 实验总共进行15个月。

[0084] 实验结果总结如下：

[0085] fERG测试

[0086] 在施用三个月后，fERG振幅(amplitude)相比于起始值增加，导致应答阈的降低，如调节的最小深度的下降所指出，引起比背景水平明显更高的应答。此外，fERG数据显示了在测试和重测试序列中适度的可变性。

[0087] 事实上，在大部分患者中，在第六和第十二个月观察到的应答阈的改变大体上是相等的，总之这种变化显示了阈值相比于相应起始值的可变的下降。

[0088] 视敏度测试

[0089] 在施用最初的三个月之后，平均视敏度显示两个斯内伦行的改善，不管怎样，视敏度的增加在整个观察时期期间保持稳定。

[0090] 眼底检查

[0091] 这种定期在所有患者中进行的测试显示玻璃膜疣(drusen)的数量和大小没有显著变化，并且有关视网膜色素上皮细胞(RPE)的畸形物的延伸也没有显著变化。

[0092] 最后，视敏度改善的同时，患者报告了视力质量的改善，特别是涉及对比度和色彩的感知，阅读能力和低亮度下的视力，其带来生活质量的大幅改善。

[0093] 实施例3

[0094] 视网膜的形态学分析

[0095] 在视网膜变性模型中经受光损伤的SD白化大鼠中，通过进行视网膜的形态学分析验证在神经保护的活性中与施用根据本发明的藏红花有关的功效特性，以量化损伤并评价藏红花可能的保护活性。

[0096] 将动物分为四组：

[0097] 组别1：使用藏红花处理的大鼠，所述藏红花具有大于或等于16.9％的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖(T1)含量和等于或大于8％的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖(T2)含量(藏红花B)；

[0098] 组别2：使用藏红花处理的大鼠，所述藏红花具有等于12％的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖(T1)含量和等于6％的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖(T2)含量(藏红花A)；

[0099] 组别3：未处理、但经受光损伤的大鼠(患病的视网膜)；

[0100] 组别4：健康的动物(健康的视网膜)。

[0101] 以每kg动物体重1mg藏红花的剂量，使用溶解于普通自来水中的藏红花处理组别1和2的动物持续7日。每日准备该处理。

[0102] 在第七日，使动物经受光损伤持续24小时，并随后处理持续另外7日。

[0103] 在第七日，使组别3的动物经受光损伤持续24小时。

[0104] 组别4的动物既不经受基于藏红花的处理，也不经受光损伤。

[0105] 在第十四日，将所有动物处死，将眼睛外植并分离视网膜。

[0106] 然后，测量视网膜的外核层(ONL)(其含有光感受器)的厚度和整个视网膜的厚度，并计算这些值的比例。

[0107] 图2的图表显示了这些比例的值。

[0108] 结果显示包含12％的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖(T1)和6％的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖(T2)的藏红花(藏红花A)没有表现出任何神经保护活性；事实上，视网膜的外核层的厚度和整个视网膜的厚度间的关系与经受光损伤但无任何处理的动物的视网膜(患病的视网膜)的该关系是可相比的。

[0109] 相反，在使用具有等于或大于16.9％的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖含量和等于或大于8％的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖含量的本发明的藏红花(藏红花B)处理的动物中，视网膜的外核层的厚度和整个视网膜的厚度间的比例的值与健康动物(健康的视网膜)的值是可相比的。

[0110] 这些数据证明了包含等于或大于16.9％的量的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖和等于或大于8％的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖的藏红花的神经保护活性。

[0111] 实施例4

[0112] 视网膜的形态学分析

[0113] 在视网膜变性模型中经受光损伤的SD白化大鼠中，通过进行视网膜的形态学分析验证在神经保护的活性方面与施用根据本发明的藏红花和姜黄素的组合有关的功效特性，以量化损伤，并评价这种藏红花和姜黄素的组合相比于单独的藏红花和单独的姜黄素的可能的保护活性。

[0114] 将动物分为五组：

[0115] 组别1：使用藏红花处理的大鼠，所述藏红花具有等于或大于16.9％的反-藏红花

素-4-龙胆二糖-龙胆二糖(T1)含量和等于或大于8%的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖(T2)含量(藏红花)；

[0116] 组别2：使用藏红花和姜黄素的组合处理的大鼠，所述藏红花具有等于或大于16.9%的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖(T1)含量和等于或大于8%的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖(T2)含量(姜黄素+藏红花)；

[0117] 组别3：单独使用姜黄素处理的大鼠(姜黄素)；

[0118] 组别4：未处理、但经受光损伤的大鼠(对照-LD)；

[0119] 组别5：健康的动物(对照)。

[0120] 以每kg动物体重1mg藏红花的剂量，使用溶解于普通自来水中的藏红花处理组别1的动物持续7日。每日准备该处理。

[0121] 以每kg动物体重1mg藏红花和5mg姜黄素的剂量，使用包含藏红花和姜黄素的组合处理组别2的动物持续7日。

[0122] 以每kg动物体重5mg姜黄素(溶解于油中)的剂量，使用姜黄素处理组别3的动物持续7日。

[0123] 在第七日，使组别1、2和3的动物经受光损伤持续24小时，然后处理持续另外7日。

[0124] 在第七日，使组别4的动物经受光损伤持续24小时。

[0125] 组别5的动物既不经受基于藏红花、姜黄素或其组合的处理，也不经受光损伤。

[0126] 在第十四日，将所有动物处死，将眼睛外植并分离视网膜。

[0127] 然后，测量视网膜的外核层(ONL)(其含有光感受器)的厚度，以及在视网膜脊(retina backbone)的最大损伤区域(定义为热点)处整个视网膜的厚度，并计算这些值的比例。

[0128] 图3的图表显示了这些比例的值。

[0129] 结果证明相比于包含单独的藏红花或单独的姜黄素的组合物，根据本发明的包含藏红花和姜黄素的组合的组合物能够发挥更强的活性，因此证明了藏红花和姜黄素的组合产生的协同作用。

附图说明

[0130] 图1表示在光感受器变性模型中，视网膜的外核层(ONL)的厚度与整个视网膜的厚度间的比例。在图中比较了：使用藏红花处理的动物和对照动物(未处理)。

[0131] 图2表示在光感受器变性模型中，视网膜的外核层(ONL)的厚度与整个视网膜的厚度间的比例。在图中比较了：使用藏红花处理的动物，所述藏红花包含等于或大于16.9%的量的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖和等于或大于8%的量的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖(藏红花B)；使用藏红花处理的动物，所述藏红花具有等于12%的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖(T1)含量和等于6%的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖(T2)含量(藏红花A)；未处理、但经受光损伤的动物(患病的视网膜)；以及健康的动物(健康的视网膜)。

[0132] 图3表示在光感受器变性模型中，视网膜的外核层(ONL)的厚度与整个视网膜的厚度间的比例。在图中比较了：使用藏红花处理的动物，所述藏红花具有等于或大于16.9%的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖(T1)含量和等于或大于8%的反-藏红花素-3-龙胆二

糖-葡萄糖(T2)含量(藏红花);使用藏红花和姜黄的组合处理的动物,所述藏红花具有等于或大于16.9%的反-藏红花素-4-龙胆二糖-龙胆二糖(T1)含量和等于或大于8%的反-藏红花素-3-龙胆二糖-葡萄糖(T2)含量(姜黄素+藏红花);单独使用姜黄素处理的动物(姜黄素);未处理、但经受光损伤的动物(对照-LD);健康的动物(对照)。

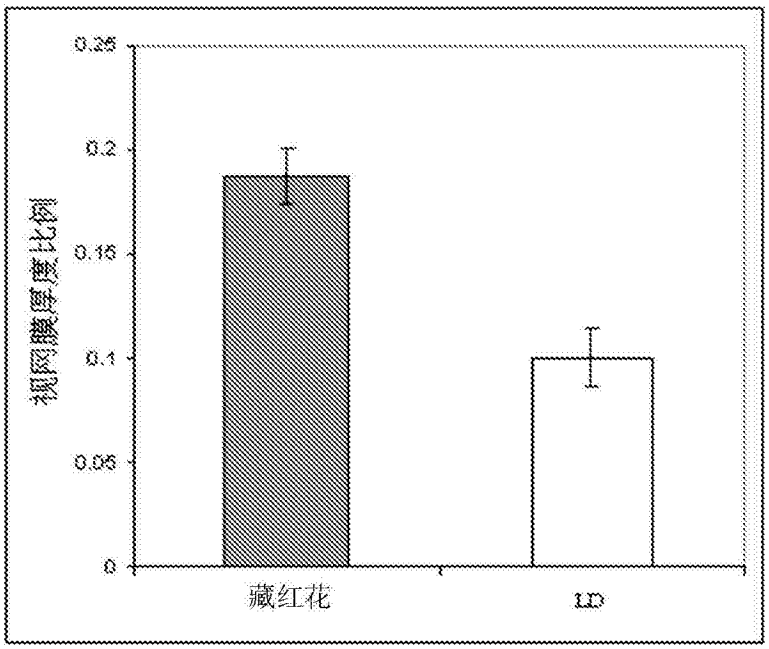

视网膜厚度比例
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
藏红花
LD

图1

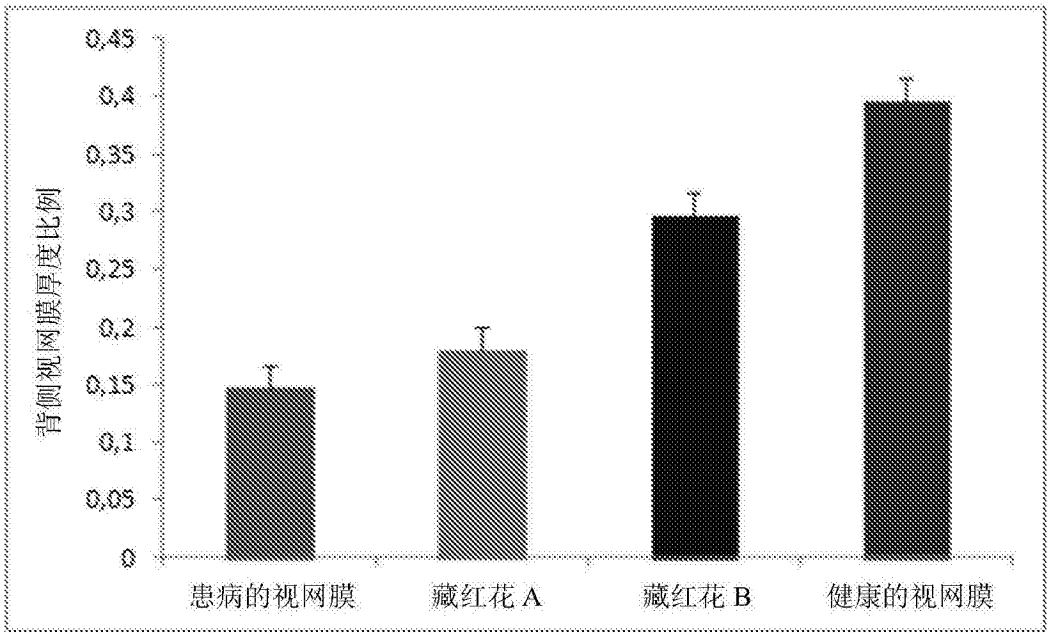

背侧视网膜厚度比例
0,45
0,4
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
患病的视网膜
藏红花 A
藏红花 B
健康的视网膜

图2

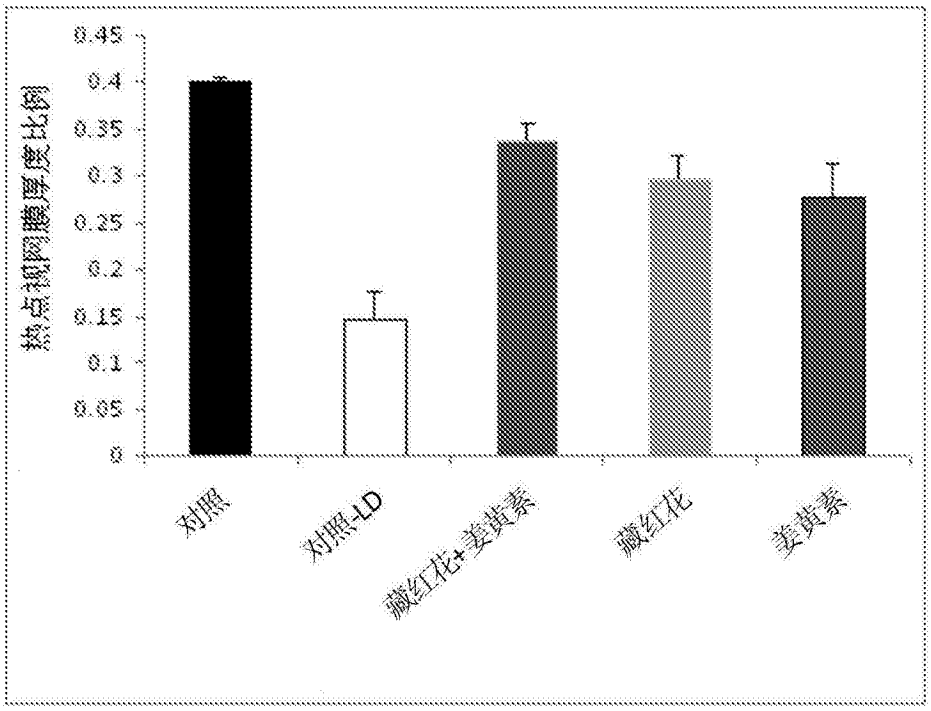

热点相对厚度比例
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
对照
对照-LD
藏红花+姜黄素
藏红花
姜黄素

图3