



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105407885 B

(45)授权公告日 2019.04.30

(21)申请号 201480024636.8

(22)申请日 2014.04.03

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105407885 A

(43)申请公布日 2016.03.16

(30)优先权数据

61/808,246 2013.04.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.10.30

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2014/050329 2014.04.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/162313 EN 2014.10.09

(73)专利权人 乐康瑞德有限公司

地址 以色列贝尔谢巴

(72)发明人 R·利维 N·哈达 T·珊德洛夫

M·塞尔卡 M·萨波琼尼克

(74)专利代理机构 余姚德盛专利代理事务所

(普通合伙) 33239

代理人 郑洪成

(51)Int.Cl.

A61K 31/202(2006.01)

A61K 31/035(2006.01)

A61K 31/192(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61K 36/81(2006.01)

(54)发明名称

B 包含 ω -3脂肪酸和番茄的番茄红素的组合

(57)摘要

本发明涉及组合物，其具有 ω -3脂肪酸(ω -3)与番茄提取物番茄红素、以及可任选的鼠尾草酸和/或叶黄素的协同组合。更具体而言，本发明提供了具有上述化合物的协同组合的组合物，该

(56)对比文件

WO 2011/057183 A1,2011.05.12,

WO 2011/057183 A1,2011.05.12,

CN 102355894 A,2012.02.15,

WO 2011/057183 A1,2011.05.12,

WO 2011/057183 A1,2011.05.12,

Fumihiko Yasuno等.Combination of

Antioxidant Supplements Improved Cognitive Function in the Elderly.
《Journal of Alzheimer's Disease》.2012,(第32期),第895-903页.

F. J. García-Alonso等.Effect of consumption of tomato juice enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular disease risk in healthy women.《Eur J Nutr》.2012,(第51期),第415-424页.

Feng-Yao Tang等.Concomitant consumption of lycopene and fish oil inhibits tumor growth and progression in a mouse xenograft model of colon cancer.《Mol. Nutr. Food Res》.2012,(第56期),第1520-1531页.

Lars Verschuren等.A Dietary Mixture Containing Fish Oil,Resveratrol, Lycopene, Catechins, and Vitamins E and C Reduces Atherosclerosis in Transgenic Mice.《The Journal of Nutrition》.2011,

审查员 曹寅秋

权利要求书1页 说明书14页 附图6页

组合物尤其可以通过阻止抗炎介质的表达或通过阻止巨噬细胞在炎症位点处分泌抗炎介质来抑制/阻止炎症。

1. 一种包含 ω -3脂肪酸、鼠尾草酸、番茄的番茄红素和叶黄素的组合物，其中叶黄素与番茄红素与鼠尾草酸的摩尔浓度比为1:1:1至1:2:4，并且其中 ω -3脂肪酸与鼠尾草酸的摩尔浓度比为500:1至100:1，其中所述组合物具有协同抑制细胞内NO生成的作用。

2. 权利要求1所述的组合物，其中所述的组合物进一步包含八氢番茄红素，六氢番茄红素， β -胡罗卜素，维生素E，植物甾醇或它们的任意的组合。

3. 权利要求1所述的组合物，其中 ω -3脂肪酸与番茄的番茄红素的摩尔浓度比为2000:1至10:1。

4. 权利要求1至3任一项所述的组合物，其中所述的组合物具有协同抗炎作用。

5. 权利要求1和2任一项所述的组合物，其中所述的组合物为口服组合物。

6. 权利要求1和2任一项所述的组合物，其进一步包含药物可接受的赋形剂。

7. 权利要求1和2任一项所述的组合物，其中所述的 ω -3脂肪酸为二十二碳六烯酸，二十碳五烯酸或它们的组合。

8. 权利要求1-7任一项所述的组合物，用于治疗受到炎症折磨的受试对象。

9. 权利要求8所述的组合物，其中所述的 ω -3脂肪酸为二十二碳六烯酸，二十碳五烯酸或它们的组合。

10. 权利要求8所述的组合物，其中所述的治疗为：(a) 抑制在所述的受试对象中的NO，PGE，TNF- α 或它们的任意组合的产生；(b) 在所述的受试对象中抑制嗜中性粒细胞募集至炎症位点，抑制嗜中性粒细胞在炎症位点的活化或它们的组合；或者(a) 和(b) 的组合。

包含 ω -3脂肪酸和番茄的番茄红素的组合

技术领域

[0001] 本发明特别涉及一种组合物，其包含 ω -3脂肪酸和番茄红素的协同组合。更具体而言，本发明提供一种组合物，其包含上述化合物的协同组合，所述的组合物尤其可以用于抑制/阻止炎症。

背景技术

[0002] 炎性过程(其形成了非特异性免疫系统的一个重要的部分)可表征为一套复杂的化学和细胞变化，这些变化是宿主在面对微生物剂和其他潜在有害的环境因子时进行防御所必需的。但是，在许多情况下，炎症可以被不适当地区引发，和/或可以持续至将对宿主有害的程度。在这种情况下，需要抑制或防止炎性过程的一个或多个方面的发展，特别是在非感染性炎性疾病的情况下更是如此。

[0003] 极大量的不同的化学介质已经显示与炎性过程的发展和控制有关。许多不同的实验室近来的研究涉及一氧化氮(NO)，其为多种急性和慢性炎性紊乱的重要介质，其中所述的急性和慢性的炎性紊乱包括多种类型的关节炎、胃肠道疾病、中枢神经系统的炎性状况和某些形式的哮喘。因此，已经提出，抑制NO的产生可以为这些炎性紊乱的治疗和/或管理提供有用治疗机制。此外，在天然情况下并非为主要炎性的一些状况或状态下，抑制NO合成也显示是有用的。因此，例如发现抑制NO合成可以减少2型糖尿病个体在运动过程中葡萄糖被吸收至肢体组织中。

[0004] 体内NO的生产是通过一氧化氮合成酶(NOS)家族介导的，包括诱导型一氧化氮合成酶(I-NOS)，其通过许多不同的免疫学刺激(包括脂多糖(LPS)、干扰素 γ 和白介素1(IL-1))所激活。

[0005] 此外，多种其他的化合物(包括大量的天然产物)也已经显示出能够抑制NO产生。此类化合物包括诸如叶黄素[Rafi M.M. et al. Mol Nutr Food Res. 2007 Mar; 51(3):333-40; Choi, J.S. Nutrition. 2006 Jun; 22(6):668-71]和番茄红素[Rafi, M.M. et al. J Food Sci. 2007 Jan; 72(1):S069-74]之类的化合物。但是，已经证明许多天然产物NO抑制剂的功效和效力不是特别高。因此，需要天然来源的改善的抑制NO产生的组合物。

[0006] 本发明的目的是提供可以用于抑制一种或多种重要炎性介质(例如超氧化物NO或TNF- α)的产生的组合物作为用于治疗或管理病理学状态和过程(其中涉及所述的介质)的手段。

[0007] 本发明的另一个目的是提供比现有技术所报告的化合物和组合物能够更高功效地和/或效力地抑制前述炎性介质产生的组合物。

发明概述

[0009] 在一个实施方案中，本发明提供了包含番茄的番茄红素或 Lyc-O-Mato[®]， ω -3脂肪酸和鼠尾草酸的组合物。在另一个实施方案中，本发明进一步提供了包含番茄的番茄红素或 Lyc-O-Mato[®]， ω -3脂肪酸，叶黄素和鼠尾草酸的组合物。在另一个实施方案中，本发

明进一步提供,所述的组合物进一步包含叶黄素,八氢番茄红素,六氢番茄红素, β -胡萝卜素,维生素E,植物甾醇或它们的任意的组合。在另一个实施方案中,本发明进一步提供,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素的摩尔浓度比为2000:1至10:1。在另一个实施方案中,本发明进一步提供,ω-3脂肪酸与鼠尾草酸的摩尔浓度比为1500:1至2:1。在另一个实施方案中,本发明进一步提供,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素与鼠尾草酸的摩尔浓度比为2000:1:5至2:1:1。在另一个实施方案中,本发明进一步提供,ω-3脂肪酸为 ROPUFA[®]。在另一个实施方案中,本发明进一步提供,ω-3脂肪酸为二十二碳六烯酸,二十碳五烯酸或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明进一步提供,所述的组合物具有协同抗炎作用。

[0010] 在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗受到炎症折磨的受试对象的方法,其包括向所述的受试对象给予治疗有效量的组合物的步骤,其中所述的组合物包含:(1)ω-3脂肪酸;以及(2)番茄的番茄红素,由此治疗受到炎症折磨的受试对象。在另一个实施方案中,本发明进一步提供,治疗受到炎症折磨的受试对象是抑制NO,PGE2,TNF- α 或它们的任意的组合的产生。

[0011] 附图简述

[0012] 图1为显示在细胞中,NO的产生被Ω-3以剂量依赖的方式抑制的柱状图(A和B)。1A中EPA和DHA的浓度(微摩尔)如下:

样品	EPA	DHA
1	3170	1540
2	1585	770
3	792.5	385
4	630	308
5	315	154
6	157.5	77
7	78.75	38.5
8	39.375	19.25
9	19.6875	9.625

[0013]

[0014] 1B中EPA和DHA的浓度(微摩尔)如下:

样品	EPA	DHA
4	630	308
5	315	154
6	157.5	77
7	78.75	38.5
[0015] 8	39.38	19.25
9	19.69	9.62
10	9.84	4.81
11	4.92	2.40
12	2.46	1.20
13	1.23	0.60

[0016] 图2为显示细胞中，Ω-3 (2A) 与多种浓度的 Lyc-O-Mato[®] 和 Ω-3 (0.5微摩尔 Lyc-O-Mato[®] (2B), 1微摩尔 Lyc-O-Mato[®] (2C), 和2微摩尔 Lyc-O-Mato[®] (2D)) 的组合对NO产生以剂量依赖的方式协同抑制作用的柱状图。Ω-3EPA和DHA浓度(以微摩尔计)对应于图1中的相同的样品。使用“S”(在柱的上部)标记的柱展现协同作用。

[0017] 图3为显示细胞中，Ω-3, 鼠尾草酸和 Lyc-O-Mato[®] 对NO产生以剂量依赖的方式协同抑制作用的柱状图。3A为Ω-3, 3B为Ω-3和0.2微摩尔碳酸, 3C为Ω-3和0.1微摩尔 Lyc-O-Mato[®], 以及3D为Ω-3、0.2微摩尔碳酸和0.1微摩尔 Lyc-O-Mato[®]。

[0018] 图4为显示Ω-3, 鼠尾草酸和Lyc-O-Mato[®]对NO产生以剂量依赖的方式协同抑制作用的柱状图。3A/4A为Ω-3, 3B/4B为Ω-3和0.2微摩尔碳酸, 3C/4C为Ω-3和0.1微摩尔 Lyc-O-Mato[®], 以及3D/4D为Ω-3、0.2微摩尔碳酸和0.1微摩尔 Lyc-O-Mato[®]。使用“S”(在柱的上部)标记的柱展现协同作用。

[0019] 图5为显示细胞中，Ω-3, 鼠尾草酸和叶黄素对NO产生以剂量依赖的方式协同抑制的柱状图。5A为Ω-3, 5B为Ω-3和0.2微摩尔碳酸, 5C为Ω-3和0.1微摩尔叶黄素, 以及5D为Ω-3、0.2微摩尔碳酸和0.1微摩尔叶黄素。使用“S”(在柱的上部)标记的柱展现协同作用。

[0020] 图6为显示细胞中，ω-3脂肪酸DHA和EPA与鼠尾草酸, 叶黄素和番茄的番茄红素协同抑制NO产生的柱状图。6A为Ω-3, 6B为Ω-3、0.2微摩尔碳酸、0.1微摩尔叶黄素和0.1微摩尔 Lyc-O-Mato[®]。使用“S”(在柱的上部)标记的柱展现协同作用。

[0021] 图7为显示在细胞中,DHA含量比EPA含量更高的 ω-3油也会有效地抑制NO产生的柱状图 (7A)。DHA含量比EPA含量更高的 ω-3与番茄的番茄红素的组合在7B中提供, 柱的上部(除以2)为细胞中NO抑制的协同部分, 是通过Ω-3和番茄的番茄红素获得的。

[0022] 发明详述

[0023] 在一个实施方案中,本发明提供了一种包含 ω -3脂肪酸和番茄的番茄红素的组合物。在一个实施方案中,本发明提供了一种组合物,其包含 ω -3脂肪酸和番茄的番茄红素的协同(下文中将进一步说明)组合。在一个实施方案中,本发明提供了一种包含 ω -3脂肪酸,鼠尾草酸和番茄的番茄红素的组合物。在一个实施方案中,本发明提供了一种组合物,其包含 ω -3脂肪酸,鼠尾草酸和番茄的番茄红素的协同(下文中将进一步说明)组合。在一个实施方案中,本发明提供了一种包含 ω -3脂肪酸,叶黄素和番茄的番茄红素的组合物。在一个实施方案中,本方面提供了一种包含 ω -3脂肪酸,叶黄素,鼠尾草酸和番茄的番茄红素的组合物。在一个实施方案中,本发明提供了一种组合物,其包含 ω -3脂肪酸,叶黄素,鼠尾草酸和番茄的番茄红素的协同(下文中将进一步说明)组合。

[0024] 根据一些实施方案,番茄的番茄红素在其抗炎活性方面比合成的番茄红素更有效,其中所述的抗炎活性是通过对NO产生的抑制来测量的。

[0025] 在另一个实施方案中,番茄的番茄红素是由番茄植物提取的番茄红素。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素为富集番茄红素的番茄提取物。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素为全天然的富含番茄红素的番茄提取物。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素为番茄的番茄红素复合物。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素复合物包含植物营养素的复合物,其中所述的植物营养素包含八氢番茄红素,六氢番茄红素, β -胡罗卜素,维生素E和植物甾醇。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素为Lyc-O-Mato® (LycoRed Ltd., Be'er Sheva, Israel)。在另一个实施方案中,本发明的组合物包含番茄的番茄红素和 ω -3脂肪酸。在另一个实施方案中,本发明的组合物包含Lyc-O-Mato®和 ω -3脂肪酸。

[0026] 用于提取该提取物和相似的提取物的合适的工艺在美国专利No.5,837,311中有描述,所述的文献的说明书以引用方式全文并入本文。但是,应该公认的是,许多其他类型的制备过程可以用于由多种植物来源来获得所述的组合物。

[0027] 在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸处于油中。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸衍生自海洋的或植物的油。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸衍生自鱼油。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸衍生自海藻油。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸养生成自墨鱼油。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸养生成自蓝蓟油。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸养生成自亚麻籽油。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为油浴。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸海藻油。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为墨鱼油。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为油。

[0028] 在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸包含高的DHA和低的EPA(参见试验部分和附图)。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸包含低的DHA和高的EPA(参见试验部分和附图)。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为二十碳五烯酸(EPA)。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为二十二碳六烯酸(DHA)。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为 α -亚麻酸(ALA)。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为EPA和DHA的组合。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为EPA,DHA和ALA的组合。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为EPA和ALA的组合。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为DHA和ALA的组合。在另一个实施方案中, ω -3脂肪酸为ROPUFA®。

[0029] 在另一个实施方案中,本文所述的组合物包含摩尔比为1:5至1:1的EPA和DHA。在另一个实施方案中,本文所述的组合物包含摩尔比为1:10至2:1的EPA和DHA。在另一个实施方案中,本文所述的组合物包含摩尔比为1:8至1:2的EPA和DHA。在另一个实施方案中,本文

所述的组合物包含摩尔比为1:4至1:1.5的EPA和DHA。

[0030] 在另一个实施方案中,本文所述的组合物包含摩尔比为5:1至1:1的EPA和DHA。在另一个实施方案中,本文所述的组合物包含摩尔比为10:1至2:1的EPA和DHA。在另一个实施方案中,本文所述的组合物包含摩尔比为4:1至1:3的EPA和DHA。在另一个实施方案中,本文所述的组合物包含摩尔比为2.5:1至1:2.5的EPA和DHA。

[0031] 在另一个实施方案中,本文所述的组合物进一步包含八氢番茄红素。在另一个实施方案中,本文所述的组合物进一步包含六氢番茄红素。在另一个实施方案中,本文所述的组合物进一步包含 β -胡罗卜素。在另一个实施方案中,本文所述的组合物进一步包含维生素E。在另一个实施方案中,本文所述的组合物进一步包含植物甾醇。在另一个实施方案中,本文所述的组合物进一步包含以下任意2种或多种的组合:八氢番茄红素,六氢番茄红素, β -胡罗卜素,维生素E和植物甾醇。在另一个实施方案中,八氢番茄红素,六氢番茄红素, β -胡罗卜素,维生素E和植物甾醇为天然来源的。在另一个实施方案中,八氢番茄红素,六氢番茄红素, β -胡罗卜素,维生素E和植物甾醇衍生自番茄。在另一个实施方案中,八氢番茄红素,六氢番茄红素, β -胡罗卜素,维生素E,植物甾醇或它们的任意的组合是合成产生的。

[0032] 在另一个实施方案中,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素的摩尔浓度比为4000:1至1:1。在另一个实施方案中,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素的摩尔浓度比为1000:1至10:1。在另一个实施方案中,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素的摩尔浓度比为500:1至50:1。在另一个实施方案中,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素的摩尔浓度比为200:1至1:1。在另一个实施方案中,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素的摩尔浓度比为150:1至20:2。

[0033] 在另一个实施方案中,番茄的番茄红素与EPA与DHA的摩尔浓度比为1:200:400至1:600:600。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素与EPA与DHA的摩尔浓度比为1:100:100至1:300:100。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素与EPA与DHA的摩尔浓度比为1:50:100至1:150:250。

[0034] 在另一个实施方案中,叶黄素与番茄的番茄红素与鼠尾草酸与EPA与DHA的摩尔浓度比为1:200:400至1:600:600。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素与EPA与DHA的摩尔浓度比为1:1:2:200:400至1:1:4:400:400。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素与EPA与DHA的摩尔浓度比为1:1:1:500:500至2:1:4:100:100。在另一个实施方案中,番茄的番茄红素与EPA与DHA的摩尔浓度比为1:1:1:100:500至1:1:1:200:200。

[0035] 在另一个实施方案中,本发明的组合物中,ω-3脂肪酸与鼠尾草酸的摩尔浓度比为3500:1至1:1。在另一个实施方案中,本发明的组合物中,ω-3脂肪酸与鼠尾草酸的摩尔浓度比为2000:1至1:1。在另一个实施方案中,本发明的组合物中,ω-3脂肪酸与鼠尾草酸的摩尔浓度比为1500:1至50:1。在另一个实施方案中,本发明的组合物中,ω-3脂肪酸与鼠尾草酸的摩尔浓度比为500:1至100:1。

[0036] 在另一个实施方案中,本发明的组合物中,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素与鼠尾草酸的摩尔浓度比为5000:1:2至50:1:1。在另一个实施方案中,本发明的组合物中,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素与鼠尾草酸的摩尔浓度比为2500:1:5至20:1:2。在另一个实施方案中,本发明的组合物中,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素与鼠尾草酸的摩尔浓度比为1000:1:10至100:1:10。在另一个实施方案中,本发明的组合物中,ω-3脂肪酸与番茄的番茄红素与鼠尾草酸的摩尔浓度比为2000:1:2至50:1:1。

[0037] 在另一个实施方案中,叶黄素与番茄红素与鼠尾草酸的摩尔浓度比为1:1:1至1:2:4。在另一个实施方案中,叶黄素与番茄红素与鼠尾草酸的摩尔浓度比为1:1:1至1:2:4。

[0038] 在另一个实施方案中,本发明的组合物进一步包含叶黄素。在另一个实施方案中,叶黄素包含(3R,3'R,6'R)- β , ϵ -胡罗卜素-3,3'-二醇。在另一个实施方案中,叶黄素为植物叶黄素。在另一个实施方案中,叶黄素为万寿菊叶黄素。在另一个实施方案中,叶黄素为合成叶黄素。在另一个实施方案中,叶黄素包含皂化脂肪酸。

[0039] 上文公开的组合物的成分可以是纯化的化合物、合成的化合物,或者可以与其他成分存在于混合物中,其中所述的成分例如为植物提取物,例如迷迭香提取物(鼠尾草酸的情况)、万寿菊提取物(叶黄素的情况)或者番茄提取物(例如在番茄红素和其他类胡萝卜素的情况下,为Lyc-O-Mato[®],其可得自LycoRed,Be'er Sheva,Israel)。

[0040] 在一些实施方案中,本文所述的组合物具有协同抗炎作用。在一些实施方案中,本文所述的组合物为口服组合物。在一些实施方案中,本文所述的组合物进一步包含药物可接受的赋形剂。

[0041] 在一些实施方案中,本文所述的组合物抑制炎性介质和细胞因子的产生和/或分泌,其中所述的炎性介质和细胞因子在大量的哺乳动物炎性疾病发病机理中起作用。在另一个实施方案中,本发明的组合物为植物营养素,其可以立即、高效和协同抑制LPS诱导的内部超氧化物的产生。

[0042] 在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗受到炎症或感染性休克的折磨的受试对象的方法,其包括向所述的受试对象给予治疗有效量的本文所述的组合物。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于抑制促炎细胞因子的产生,其中所述的促炎细胞因子例如但不限于在炎性位点处由巨噬细胞和单核细胞产生的TNF-a,所述的方法包括向有需要的受试对象给予治疗有效量的本文所述的组合物的步骤。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于抑制促炎细胞因子的释放的方法,其中所述的促炎细胞因子例如但不限于在炎性位点处由巨噬细胞和单核细胞产生的TNF-a,所述的方法包括向有需要的受试对象给予治疗有效量的本文所述的组合物的步骤。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗受到炎症折磨的受试对象的方法,其中所述的炎症为疾病状态的固有部分。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗类风湿性关节炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗Crohn疾病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗溃疡性结肠炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗感染性休克综合征的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗动脉粥样硬化的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗幼年型类风湿性关节炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗银屑病关节炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗骨关节炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗难治性类风湿性关节炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗慢性非类风湿性关节炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗骨质疏松症/骨吸收的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗内毒素性休克的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗缺血再灌注损伤的方法。在另一个实施方案中,

案中,本发明进一步提供了用于治疗冠心病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗脉管炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗淀粉样变的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗多发性硬化的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗脓毒病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗慢性复发性葡萄膜炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗丙型肝炎病毒感染的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗疟疾的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗溃疡性结肠炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗恶病质的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗浆细胞瘤的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗子宫内膜异位的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗Behcet疾病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗Wegenrer肉芽肿病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗自身免疫疾病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗强直性脊柱炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗常见变异型免疫缺陷病(CVID)的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗慢性移植植物抗宿主病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗创伤和移植排斥的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗成人呼吸窘迫综合征的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗肺纤维化的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗恶性淋巴组织增生的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗难治性多发性骨髓瘤的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗骨髓增生性疾病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗糖尿病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗幼年型糖尿病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗脑膜炎的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗皮肤迟发型超敏反应的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗Alzheimer疾病的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗系统性红斑狼疮的方法。在另一个实施方案中,本发明进一步提供了用于治疗与炎性过程内在相关的或取决于炎性过程的任何其他临床状况的方法。

[0044] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗受到炎症折磨的受试对象是抑制抗炎细胞因子、糖皮质激素、抗炎神经肽或脂质炎症介质的产生。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗受到炎症折磨的受试对象是抑制NO,PGE,TNF- α 或它们的任何组合在炎症位点处的产生。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗受到炎症折磨的受试对象是抑制巨噬细胞产生NO,PGE,TNF- α 或它们的任何组合。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗受到炎症折磨的受试对象是抑制嗜中性粒细胞募集在炎症位点处。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗受到炎症折磨的受试对象是抑制嗜中性粒细胞在炎症位点处的活化。在另一个实施方案中,PGE为PGE2(前列腺素E2)。

[0045] 此外,本发明还提供治疗病理学状况的方法,其中在所述的病理学状况中,超氧化物离子、NO、TNF- α 和/或PGE2在需要此类治疗的哺乳动物受试对象中作为所述的状况的调节剂或介质,其中所述的方法包括向所述的受试对象给予根据上文公开的任意一个实施方案的治疗组合物。

[0046] 在另一个方面中，本发明定向于诸如本文所述的组合物在制造用于治疗响应于抑制NO, TNF- α 和/或PGE2产生的状况的药剂中的用途。

[0047] 在上文所述的方法的一些实施方案中，所述的受试对象为人类受试对象。在上文所述的方法的一些实施方案中，所述的受试对象为哺乳动物。在上文所述的方法的一些实施方案中，所述的受试对象为宠物。在上文所述的方法的一些实施方案中，所述的受试对象为家畜。在上文所述的方法的一些实施方案中，所述的受试对象为试验室动物。

[0048] 尽管在上文公开的方法中，所述的治疗组合物可以通过任何方便的手段给予，但是在一个实施方案中，所述的组合物在药物剂型中给予。但是在另一个优选的实施方案中，所述的治疗组合物被引入至食物或饮料中。

[0049] 在一个实施方案中，本发明的组合物可以提供给个人本身。在一个实施方案中，本发明的组合物可以作为另一种药物组合物的一部分提供给个人，其中所述的组合物可以与药物可接受的载体混合。

[0050] 在一个实施方案中，“药物组合物”是指本文所述的组合物与其他化学成分的制备物，其中所述的化学成分例如为生理学合适的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进将所述的组合物给予有机体。

[0051] 在一个实施方案中，“组合制备物”尤其定义为“成套的组分”，其意义在于上文定义的组合组分可以是单独剂量的，或者使用不同的固定的组合，其具有不同量的组合组分，即，同步、同时、分开或依次地使用。在一些实施方案中，成套组分的各个组分则可以例如同步或按时间顺序错开给予，也就是对于成套组分的各个组分，在不同的时间点以及在具有相等或不同的时间间隔下。在一些实施方案中，在组合制备物中，可以给予组合组分的总量的一定的比例。在一个实施方案中，组合制备物可以改变，例如从而满足待治疗的患者亚群体的需要或者由于特定的疾病、疾病严重性、年龄、性别或体重而具有不同需要(这可以由本领域的技术人员容易地确定)的单一患者。

[0052] 在一个实施方案中，短语“生理学可接受的载体”和“药物可接受的载体”可交换使用，其是指对有机体不会产生明显的刺激或者不会废除给予组合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。佐剂包含在这些短语的范围内。

[0053] 在一个实施方案中，“赋形剂”是指加入至药物组合物中从而进一步促进活性组分的给予的惰性物质。在一个实施方案中，赋形剂包括碳酸钙、磷酸钙、多种糖和各类淀粉、纤维素衍生物、凝胶、植物油和聚乙二醇。

[0054] 用于形成和给予药品的技术在“Remington's Pharmaceutical Sciences,”Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition中可以找到，该文献的全文以引用方式并入本文。

[0055] 在一个实施方案中，合适的给予途径例如包括口服、直肠、经粘膜、经鼻、肠或胃传递，包括肌肉内、皮下和髓内注射，以及鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射。

[0056] 在一个实施方案中，所述的制备物是局部方式给予的，而非系统方式给予，例如通过将所述的制备物直接注射至患者肌体的特定区域。

[0057] 本发明考虑了剂量范围的多种实施方案。在一个实施方案中，本发明的组合物的剂量范围为0.5-2000mg/天。在另一个实施方案中，剂量范围为5-500mg/天。在另一个实施

方案中,剂量范围为500-2000mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为0.1-10mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为50-500mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为5-4000mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为0.5-50mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为5-80mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为100-1000mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为1000-2000mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为200-600mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为400-1500mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为800-1500mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为500-2500mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为600-1200mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为1200-2400mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为40-60mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为2400-4000mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为450-1500mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为1500-2500mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为5-10mg/天。在另一个实施方案中,剂量范围为550-1500mg/天。

[0058] 在一个实施方案中,剂量为200mg/天。在另一个实施方案中,剂量为300mg/天。在另一个实施方案中,剂量为400mg/天。在另一个实施方案中,剂量为500mg/天。在另一个实施方案中,剂量为600mg/天。在另一个实施方案中,剂量为700mg/天。在另一个实施方案中,剂量为800mg/天。在另一个实施方案中,剂量为900mg/天。在另一个实施方案中,剂量为1000mg/天。

[0059] 在一个实施方案中,口服给予包括单位剂型,其包括片剂、胶囊、锭剂、咀嚼片、悬浮剂、乳剂等。此类单位剂型包括安全有效量的组合物。适用于制备经口给予的单位剂型的药物可接受的载体是本领域公知的。在一些实施方案中,片剂通常包括常规的药物相容性的赋形剂作为惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素;粘结剂,例如淀粉、凝胶和蔗糖;崩解剂,例如淀粉、褐藻酸和交联羧甲基纤维素;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。在一个实施方案中,诸如二氧化硅之类的助流剂可以用于改善粉末混合物的流动特征。在一个实施方案中,为了外观考虑,可以加入诸如FD&C染料之类的着色剂。诸如阿斯巴甜、糖精、甲醇、薄荷和水果香料之类的甜味剂和风味剂是用于咀嚼片的有用的佐剂。胶囊通常包含上文所公开的一种或多种固体稀释剂。在一些实施方案中,载体成分的选择取决于第二考虑,例如味道、成本和货架稳定性,这对于本发明的目的而言是不重要的,并且可以由本领域的技术人员容易地制得。

[0060] 在一个实施方案中,口服剂型包括预定的释放概况。在一个实施方案中,本发明的口服剂型包括延迟释放的片剂、胶囊、锭剂或咀嚼片。在一个实施方案中,本发明的口服剂型包括缓慢释放的片剂、胶囊、锭剂或咀嚼片。在一个实施方案中,本发明的口服剂型包括立即释放的片剂、胶囊、锭剂或咀嚼片。在一个实施方案中,根据本领域任一技术人员已知的药物活性组分的理想释放概况来配制口服剂型。

[0061] 在一些实施方案中,经口组合物包括液体溶液、乳剂、悬剂等。在一些实施方案中,适用于制备此类组合物的药物可接受的载体是本领域公知的。在一些实施方案中,液体口服组合物包含大约0.012%至大约0.933%的组合物,或者在另一些实施方案中,包含大约0.033%至大约0.7%的组合物。

[0062] 在一些实施方案中,用于本发明的方法中的药物组合物包括预期用于局部鼻内给予的溶液或乳剂,在一些实施方案中,该溶液或乳剂为水性溶液或乳剂,其包含安全有效量的本发明的组合物,以及可任选的其他化合物。在一些实施方案中,所述的组合物包含大约

0.01w/v%至大约10.0w/v%的题述组合物。

[0063] 此外,在另一个实施方案中,药物组合物局部给予肌体的表面,并由此配制成为适用于局部给予的形式。合适的局部配制物包括凝胶、油膏、乳霜、洗剂、滴剂等。对于局部给予而言,本发明的组合物与其他合适的一种或多种治疗试剂结合,制备,并且在生理学可接受的稀释剂(具有或不具有很药物载体)中以溶液、悬剂或乳剂的形式施加。

[0064] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物是通过本领域公知的工艺制备的,例如通过传统的混合、溶解、制粒、制成糖衣丸、捻成细粉、乳化、囊封、包埋或冻干工艺。

[0065] 在一个实施方案中,使用包含赋形剂和助剂的一种或多种生理学可接受的载体以传统方式配制根据本发明的使用的药物组合物,其中所述的赋形剂和助剂有助于将活性组分加工成药物学可以使用的制备物。在一个实施方案中,配制物取决于所选的给予途径。

[0066] 此外,在一些实施方案中,所述的组合物还包含防腐剂,例如杀藻胺和硫汞撒等;螯合剂,例如依地酸钠等;缓冲剂,例如磷酸盐、柠檬酸盐和醋酸盐;张力剂,例如氯化钠、氯化钾、甘油、甘露醇等;抗氧化剂,例如抗坏血酸、乙酰半胱氨酸、焦亚硫酸钠等;芳香剂;粘度调节剂,例如聚合物,包括纤维素及其衍生物;以及根据需要调节这些水性组合物的pH的聚乙烯醇、酸和碱。此外,在一些实施方案中,所述的组合物还包含局部麻醉剂或其他活性试剂。所述的组合物可以用作喷雾剂、薄雾剂(mist)、滴剂等。

[0067] 在一些实施方案中,药物组合物包括水溶性形式的活性制备物的水性溶液。此外,在一些实施方案中,活性组分的悬剂可以制备成合适的油或水基悬剂。在一些实施方案中,合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油,例如麻油;或者合成的脂肪酸酯,例如油酸乙酯、甘油三酸酯或脂质体。在一些实施方案中,水性悬剂包含能够增加悬剂的粘性的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或右旋糖苷。在另一个实施方案中,所述的悬剂还包含能够增加活性组分的溶解性从而允许制备高浓度的溶液的合适的稳定剂或试剂。

[0068] 在一些实施方案中,在本发明的内容中适合使用的药物组合物包括以下组合物,其中包含可以有效达到预期目的的量的活性组分。在一些实施方案中,治疗有效量是指活性组分能够有效地预防、减轻或减缓疾病的症状或者延长待治疗的受试对象的生存的量。

[0069] 在一个实施方案中,治疗有效量的测定恰好在本领域那些技术人员的能力范围内。

[0070] 可以用作药物可接受的载体或其成分的物质的一些实例为糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素;黄芪胶粉末;麦芽;凝胶;滑石;固体润滑剂,例如硬脂酸和硬脂酸镁;硫酸钙;植物油,例如花生油、棉花籽油、麻油、橄榄油、玉米油和可可油;多元醇,例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;褐藻酸;乳化剂,例如TweenTM牌乳化剂;润湿剂,例如十二烷基硫酸钠;着色剂;风味剂;制片剂,稳定剂;抗氧化剂;防腐剂;无热源的水;等渗盐水;和磷酸盐缓冲溶液。与所述的化合物联合使用的药物可接受的载体的选择基本上是通过所述的化合物的给予方式来测定的。在一个实施方案中,如果题述化合物是注射给予,则药物可接受的载体是无菌生理盐水,其具有血液相容性悬浮剂,所述的生理盐水的pH被调节至大约7.4。

[0071] 此外,所述的组合物进一步包含粘结剂(例如阿拉伯树胶、玉米淀粉、凝胶、卡波姆、乙基纤维素、瓜尔豆胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡啶酮),分散剂(例

如玉米淀粉、马铃薯淀粉、褐藻酸、二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡啶酮、瓜尔豆胶、羟基乙酸淀粉钠),各种pH和离子强度的缓冲剂(例如Tris-HCl、醋酸盐、磷酸盐),添加剂(例如能够防止吸附于表面上的白蛋白或凝胶),洗涤剂(例如Tween 20、Tween 80、Pluronic F68、胆酸盐),蛋白酶抑制剂,表面活性剂(例如十二烷基硫酸钠),渗透增强剂,增溶剂(例如甘油、聚乙二醇),抗氧化剂(例如抗坏血酸、焦亚硫酸钠、丁基化羟基茴香醚),稳定剂(例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素),增粘剂(例如卡波姆、胶态二氧化硅、乙基纤维素、瓜尔豆胶),甜味剂(例如阿斯巴甜、柠檬酸),防腐剂(例如硫汞撒、苯基醇、对羟基苯甲酸酯),润滑剂(例如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠),流动助剂(例如胶态二氧化硅),增塑剂(例如邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯),乳化剂(例如卡波姆、羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠),聚合物涂料(例如泊洛沙姆或poloxamine),涂料和成膜剂(例如乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯)和/或佐剂。

[0072] 用于糖浆、酏剂、乳剂和悬浮剂的典型的成分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。就悬浮剂而言,典型的悬浮试剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、纤维素(例如AvicelTM, RC-591)、黄芪胶和海藻酸钠;典型的润湿剂包括卵磷脂和聚氧乙烯山梨聚糖(例如聚山梨醇酯80)。典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。在另一个实施方案中,经口液体组合物还包含一种或多种成分,例如上文公开的甜味剂、风味剂和着色剂。

[0073] 此外,所述的组合物还包括将本发明的组合物的活性材料引入至聚合化合物(例如聚乳酸、聚乙醇酸、水凝胶等)的颗粒制备物中或颗粒制备物上,或者引入至脂质体、微乳剂、单层或多层囊泡、血影红细胞或原生质体上。此类组合物可以影响物理状态、溶解性、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。此外,本发明还考虑了使用聚合物(例如泊洛沙姆或poloxamine)涂敷的颗粒组合物。

[0074] 在一些实施方案中,最初可以由体外试验来估计有效量或剂量的制备物。在一个实施方案中,可以在动物模型中配制剂量,并且此类信息可以用于更精确地测定人类中的有用的剂量。

[0075] 在一个实施方案中,可以通过体外的标准制药过程在细胞培养物或试验动物中测定本文所述的组合物的毒性和治疗效力。在一个实施方案中,由这些体外和细胞培养物检验和动物研究得到的数据可以用于配制人类中的剂量范围。在一个实施方案中,剂量根据所采用的剂型以及所采用的给予途径而改变。在一个实施方案中,确切的配制剂、给予途径和剂量可以由单个医生根据患者的状态来选择。[例如参见Fingl, et al., (1975) "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch.1p.1]。

[0076] 在一个实施方案中,根据待治疗的状况的严重性和应答,剂量可以是单次给予或多次给予,并且治疗过程可以持续几天至几周,或者直至实现治愈或者疾病状态减轻。

[0077] 在一个实施方案中,待给予的组合物的量当然取决于待治疗的受试对象、所受折磨的严重性、给予方式、处方医生的判断等。

[0078] 在一个实施方案中,还可以制备多种组合物、置于合适的容器中并标记用于治疗的所示的状况,其中所述的组合物包含在相容性药物载体中配制的本发明的制备物。

[0079] 在一个实施方案中,本发明的组合物存在于包装或分配器装置中,例如FDA批准的试剂盒,其包含包含所述的组合物的一个或多个单位剂型。在一个实施方案中,所述的包装

例如包含金属或塑料箔，例如透明包装。在一个实施方案中，所述的包装或分配器装置附有用于给予的说明书。在一个实施方案中，所述的包装或分配器容纳有与容器有关的通知，其为政府管理药物的制造、使用或出售的机构所规定的形式，所述的通知反映了所述的机构对组合物的形式或者人类或兽医给予的批准。在一个实施方案中，此类通知是由美国食品药品管理局对处方药品批准的标签，或者批准的产品插件。

[0080] 通过检验以下实施例，本发明的其他目标、优点和新特征对于本领域的任一普通技术人员而言都是显而易见的，但是这些实施例无意于进行限定。此外，上文描述以及以下权利要求书部分所要求的本发明的多个实施方案和方面的每一个在以下实施例中均可以找到试验支持。

实施例

[0081] 通常，本文使用的系统命名法和本发明采用的试验室过程包括化学、分子、生物化学和细胞生物学技术。此类技术在文献中有全面的说明。例如参见“Molecular Cloning: A laboratory Manual”Sambrook et al., (1989) ; “Current Protocols in Molecular Biology”Volumes I-III Ausubel, R.M., ed. (1994) ; “Cell Biology: A Laboratory Handbook”, Volumes I-III Cellis, J.E., ed. (1994) ; The Organic Chemistry of Biological Pathways by John McMurry and Tadhg Begley (Roberts and Company, 2005) ; Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions by Richard Silverman (Academic Press, 2002) ; Organic Chemistry (6th Edition) by Leroy “Skip” G Wade; Organic Chemistry by T.W.Graham Solomons and, Craig Fryhle。

[0082] 材料和方法

[0083] 细胞

[0084] 腹膜内注射1.5mL硫代硫酸盐肉汤(4%)，4天后收获，由6-8周龄的雄性ICR小鼠(Harlan, Israel)的腹膜腔分离巨噬细胞并收集培养物腹膜巨噬细胞。使用磷酸盐缓冲盐水(PBS)3次洗涤腹膜巨噬细胞，并且在适当的时候，实施红细胞的低渗裂解，从而得到高度富集(90-95%)的巨噬细胞群。使用FITC缀合的大鼠抗小鼠F4/80(MCA497F; Serotec, Oxford, UK)，通过流式细胞仪技术，通过FACS分析(Becton-Dickinson, Mountain View, CA, USA)来识别巨噬细胞。对于各样品而言，分析10000光散射门控的活细胞。在37°C下，在5% CO₂气氛中，使腹膜巨噬细胞(1X10⁶细胞/孔)在96孔板的包含10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、100U/ml青霉素、100mg/ml链霉素(Beit-Haemek, Israel)的RPMI 1640培养基中培养。使用得自鼠伤寒沙门氏菌血清型的1mg/ml LPS在本文所述的不同组合缺乏或存在下刺激细胞(参见实施例部分中的附图)。将植物营养素溶解于二甲基亚砜(DMSO；最终浓度为5mM)中。对混合物进行涡流处理并在37摄氏度下在水浴中温育10min(在摇动条件下)，并在超声波浴中超声处理15秒(3次)。通过将适量的化合物加入至温暖的培养基中来由原液制备化合物的工作浓度。通过将0.5ml异丙醇和包含0.025% BHT的1.5ml己烷/二氯甲烷(1/5v/v)加入至1ml培养基中来计算溶液的最终浓度。对溶液进行涡流处理，并通过在3000rpm下离心10min来分离液相。实施分光光度测量法来测量番茄红素、虾青素、叶黄素和β-胡萝卜素的浓度。向对照中加入适量的DMSO(0.1-0.2%)，并关联对照来计算各试管中的百分抑制率。

[0085] 超氧化物的产生

[0086] 1. 通过微量滴定板技术来测量超氧化物阴离子(O_2^-)的释放,作为超氧化物歧化酶可抑制的亚铁细胞色素c的还原。亚铁细胞色素c还原后,在Thermomax微板读取器(Molecular Devices, Menlo Park, CA, USA)上,在30min内在2min间隔下在550nm下的吸光率发生改变。使用消光系数 $E_{550}=21\text{mM/cm}$,测定超氧化物生成的最大速率并表示为nmol $O_2^-/10^6\text{个细胞}/10\text{min}$ 。

[0087] 2. 通过二氢罗丹明123(DHR123)的还原来测定超氧化物的内部生成,将处于490ml Hank溶液pH=7.4中的 3×10^5 个细胞与5ml DHR123(最终浓度为1mM)在37°C下在聚丙烯试管中温育5min。通过FACS(Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA)立即分析经刺激的和未刺激的细胞。

[0088] 实施例1

[0089] ω -3对NO产生的剂量依赖的抑制

[0090] 通过LPS刺激的巨噬细胞对NO产生的抑制来检测本文所述的对细胞的抗炎作用。

[0091] 图1所示的图显示 ω -3脂肪酸DHA和EPA的组合以剂量依赖的方式抑制NO的产生。

[0092] 实施例2

[0093] ω -3和番茄的番茄红素对NO产生的剂量依赖的协同抑制

[0094] 通过LPS刺激的巨噬细胞对NO产生的抑制来检测本文所述的对细胞的抗炎作用。

[0095] 图2所示的图显示 ω -3脂肪酸DHA和EPA与番茄的番茄红素的组合在某些剂量下会协同抑制NO的产生。水平线上方的字母S标记了测量的协同作用。

[0096] 实施例3

[0097] ω -3,鼠尾草酸和番茄的番茄红素对NO产生的剂量依赖的协同抑制

[0098] 通过LPS刺激的巨噬细胞对NO产生的抑制来检测本文所述的对细胞的抗炎作用。

[0099] 图3和4所示的图显示 ω -3脂肪酸DHA和EPA与鼠尾草酸和番茄的番茄红素的组合在某些剂量下会协同抑制NO的产生。水平线上方的字母S标记了测量的协同作用。

[0100] 实施例4

[0101] ω -3,鼠尾草酸和叶黄素对NO产生的剂量依赖的协同抑制

[0102] 通过LPS刺激的巨噬细胞对NO产生的抑制来检测本文所述的对细胞的抗炎作用。

[0103] 图5所示的图显示 ω -3脂肪酸DHA和EPA与鼠尾草酸和叶黄素的组合在某些剂量下会协同抑制NO的产生。水平线上方的字母S标记了测量的协同作用。

[0104] 实施例5

[0105] ω -3,鼠尾草酸,叶黄素和番茄的番茄红素对NO产生的剂量依赖的协同抑制

[0106] 通过LPS刺激的巨噬细胞对NO产生的抑制来检测本文所述的对细胞的抗炎作用。

[0107] 图6所示的图显示 ω -3脂肪酸DHA和EPA与鼠尾草酸、叶黄素和番茄的番茄红素的组合在某些剂量下会协同抑制NO的产生。

[0108] 实施例6

[0109] 另一种单独的 ω -3油、或者与番茄的番茄红素的组合对NO产生的剂量依赖的协同抑制

[0110] 通过LPS刺激的巨噬细胞对NO产生的抑制来检测本文所述的对细胞的抗炎作用。

[0111] 图7所示的图显示另一种 ω -3油(具有含量比EPA更高的DHA)也有效地抑制细胞中

NO的产生(7A)。 ω -3油(具有含量比EPA更高的DHA)与番茄的番茄红素的组合的试验在本文所述的某些剂量下会协同抑制细胞中NO的产生。

[0112] 综上,本文所述的数据提供了在抗炎应用中具有用途的高度协同的组合物。此外,这些数据显示鼠尾草酸和番茄的番茄红素的组合物显示在细胞中对抗原NO释放具有协同作用,其中所述的组合物包含具有高的DHA和低的EPA的 ω -3,以及具有低的DHA和高的EPA的 ω -3。

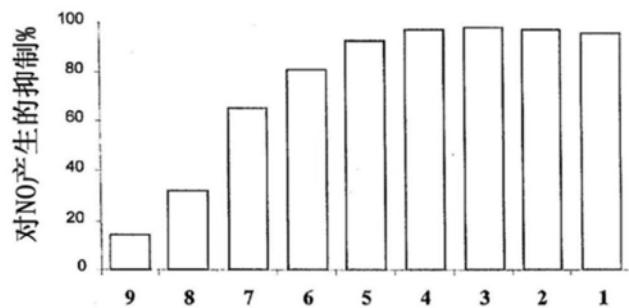


图1A

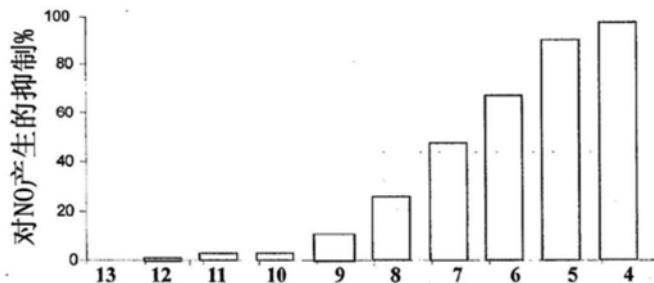


图1B

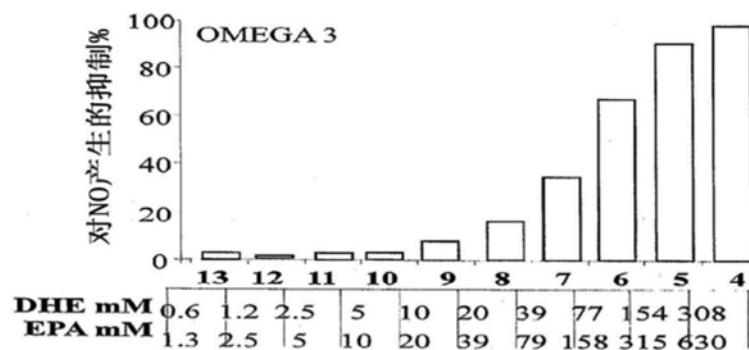


图2A

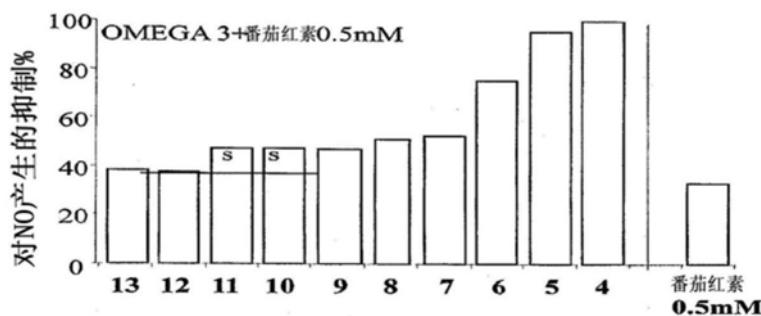


图2B

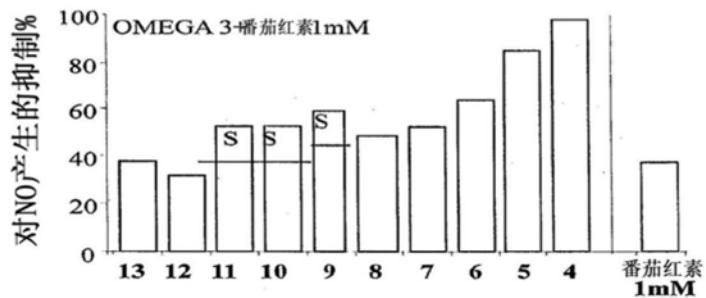


图2C

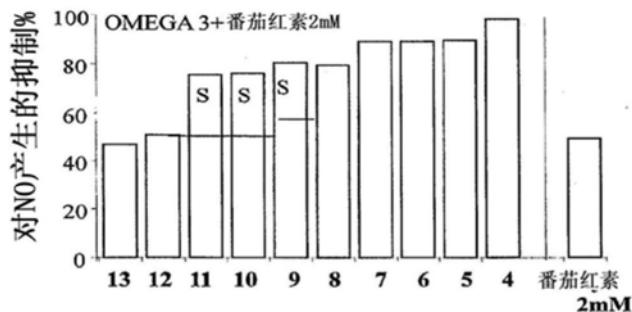


图2D

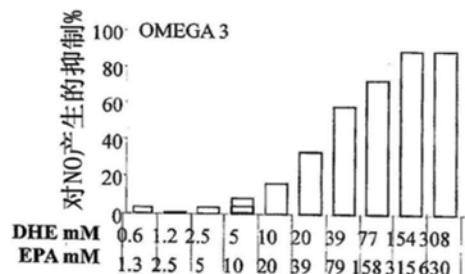


图3A

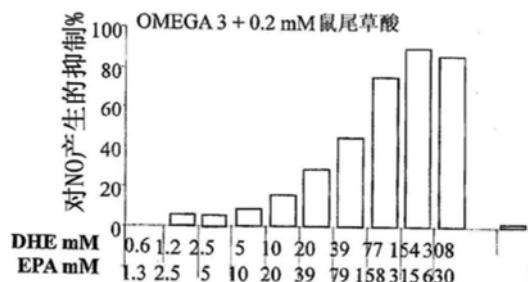


图3B

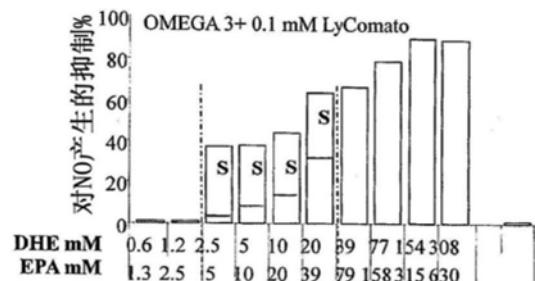


图3C

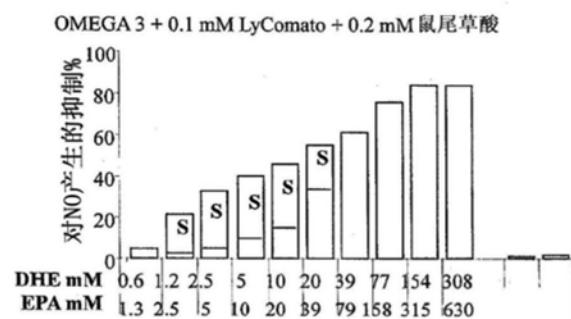


图3D

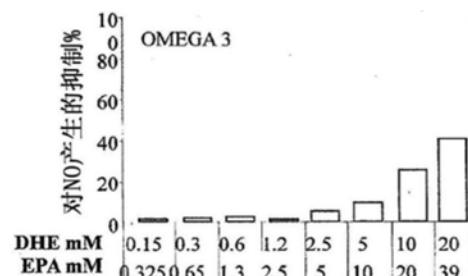


图4A



图4B

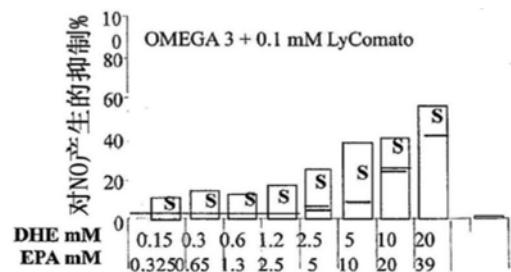


图4C

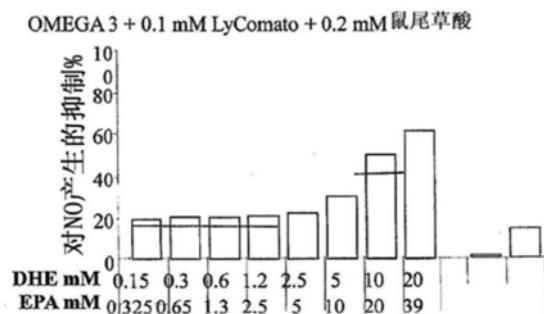


图4D

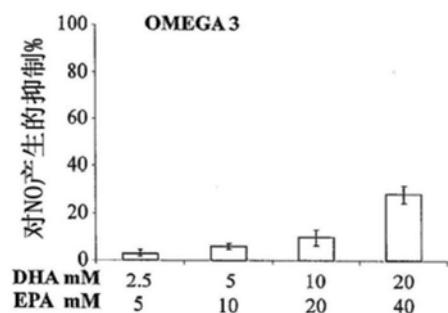


图5A

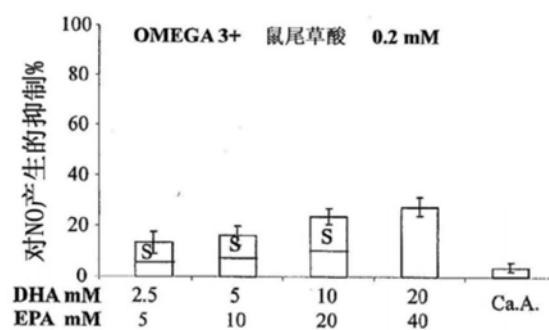


图5B

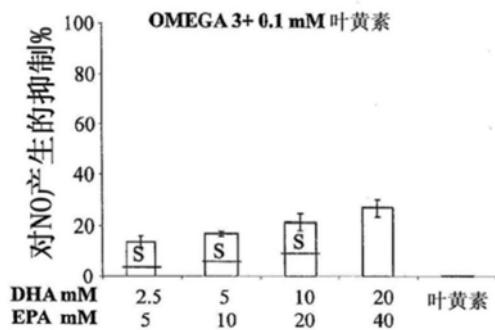


图5C

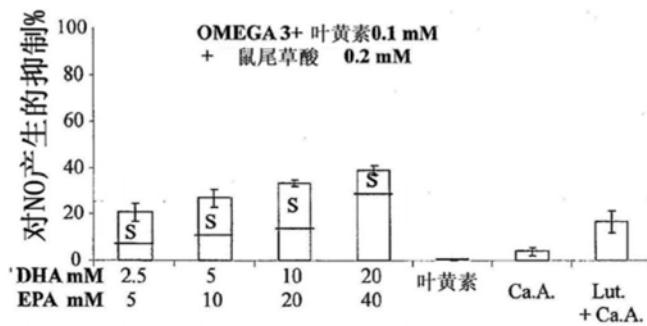


图5D

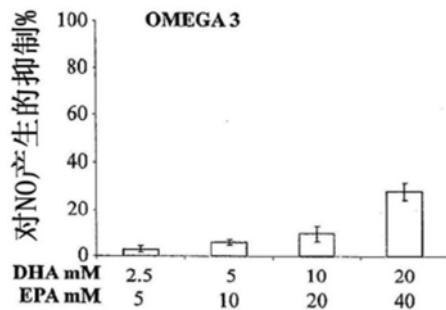


图6A

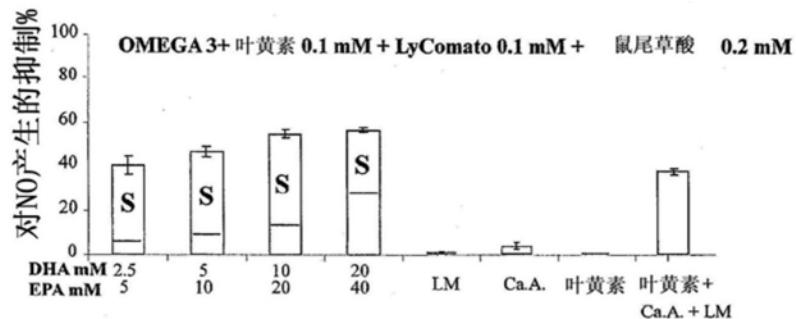


图6B

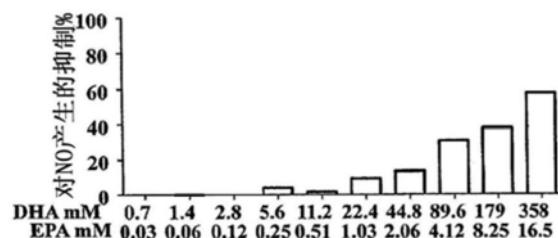


图7A

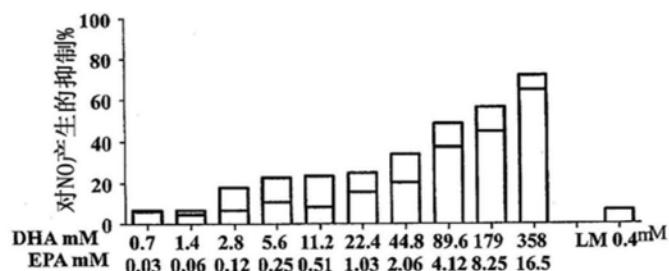


图7B