

(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
2015 年 12 月 17 日 (17.12.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/188428 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/704 (2006.01) A61P 5/50 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2014/083363

(22) 国际申请日: 2014 年 7 月 31 日 (31.07.2014)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201410256108.7 2014 年 6 月 10 日 (10.06.2014) CN

(72) 发明人; 及

(71) 申请人: 刘丽宏 (LIU, Lihong) [CN/CN]; 中国北京市西城区新街口外大街 16 号院, Beijing 100088 (CN)。

(72) 发明人: 宫丽丽 (GONG, Lili); 中国北京市朝阳区工体南路 8 号北京朝阳医院药事部, Beijing 100020 (CN)。 吕亚丽 (LV, Yali); 中国北京市朝阳区工体

南路 8 号北京朝阳医院药事部, Beijing 100020 (CN)。 刘河 (LIU, He); 中国北京市朝阳区工体南路 8 号北京朝阳医院药事部, Beijing 100020 (CN)。

(74) 代理人: 北京远大卓悦知识产权代理事务所 (普通合伙) (CHINA FARFIR INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY); 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界 A711 室史霞, Beijing 100037 (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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA,

[见续页]

(54) Title: 一种应用于治疗代谢综合征的药物 DRUG FOR TREATING METABOLIC SYNDROME

(54) 发明名称: 一种应用于治疗代谢综合征的药物

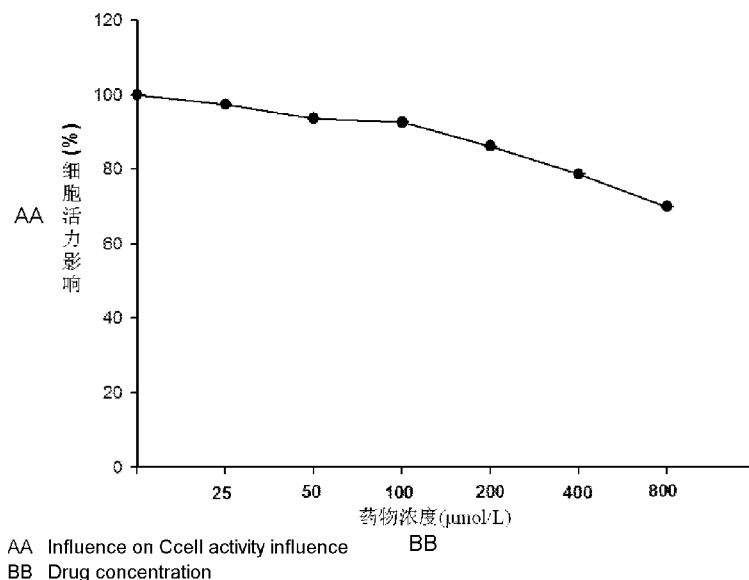


图 1 / Fig. 1

(57) Abstract: A dDrug for treating metabolic syndrome, the medicinal ingredients thereof comprising by mass percent: 60%-90% akebia saponin D, and 10%-30% curcumin. The drug can be made into tablets, capsules or injections, and can prevent or treat metabolic syndrome by regulating the metabolic processes of proteins, lipids and carbohydrates of patients.

(57) 摘要: 一种应用于治疗代谢综合征的药物, 其药用成分按质量百分比计, 包括: 木通皂苷 D60-90%, 姜黄素 10-30%。该药物可以制成片剂、胶囊或者针剂, 且通过调节患者的蛋白质、脂质和碳水化合物的代谢过程, 对代谢综合征起到预防和治疗的作用。



WO 2015/188428 A1



RW, SD, SL, 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, 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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

说明书

一种应用于治疗代谢综合征的药物

技术领域

本发明涉及医药技术领域，主要涉及到一种应用于治疗代谢综合征的药物。

背景技术

代谢综合征的特征在于一个人所具有的一组代谢风险因素，包括腹部肥胖、胰岛素抵抗或葡萄糖不耐性、致动脉粥样硬化的血脂异常、血栓前状态(prothrombotic state)、促炎症状态(proinflammatory state)和高血压。如果患者显示至少三种以下症状，成人治疗小组(Adult Treatment Panel)就定义为代谢综合征：腰围测量男性至少 40 英寸，女性 35 英寸；血清甘油三酯水平至少 150mg/dl；HDL 胆固醇水平男性低于 40mg/dl，女性低于 50mg/dl，血压至少 135/80mm Hg 和血糖(血清葡萄糖)至少 110mg/dl。据估计，美国高达 25% 的人口受代谢综合征困扰。代谢综合征的根本原因是胰岛素抵抗，其中胰岛素摄取血中葡萄糖的能力削弱。这导致在进食后葡萄糖水平维持升高状态，而胰腺对进食是通过分泌胰岛素作出响应的。如果不治疗，代谢综合征显著增加 II 型糖尿病、心血管疾病和涉及动脉壁中粥样斑块聚集的其它疾病的风险。目前，治疗代谢综合征的药物中一般都是重点治疗其中一种代谢紊乱。

鉴于上述描述，亟待有一种对代谢综合征患者的蛋白质、脂质和碳水化合物代谢的水平均有调节和治疗作用的药物的出现。

发明内容

本发明的目的在于提供一种应用于治疗代谢综合征的药物，以期能够从蛋

白质、脂质和碳水化合物代谢的三个水平同时进行调节，达到好的治疗和预防效果。

为了实现上述目的和一些其他目的，本发明提供一种应用于治疗代谢综合征的药物，其特征在于，其药用成分按质量百分比计，包括：

木通皂苷 D 60-90%

姜黄素 10-30%

优选的是，药用成分按质量百分比计，包括：

木通皂苷 D 90%

姜黄素 10%

优选的是，所述应用于治疗代谢综合征的药物可制成片剂、胶囊或者针剂。

一种药物应用于治疗代谢综合征。

优选的是，所述药物用于治疗 and 预防糖尿病、肥胖症、胰岛素抗性、高胆固醇血症和高血压。

优选的是，所述药物用于治疗 and 预防高脂血症。

优选的是，所述药物用于治疗 and 预防增加的血清三酰基甘油浓度。

优选的是，所述糖尿病患者的空腹血糖水平介于 125mg/dl-200mg/dl 之间。

优选的是，所述药物使所述患者的空腹血糖水平降低至 110mg/dl 以下。

对于被定义为患有代谢综合征的人员而言，他们必须具有：

中心性肥胖(对于欧洲男性 (Europid man) 定义为腰围 $\geq 94\text{cm}$ ，以及对于欧洲女性 (Europid woman) $\geq 80\text{cm}$ ，并且针对其他组为种族特异性数值) 加上以下 4 种因素的任何两种：

升高的甘油三酯(TG)水平： $\geq 150\text{mg/dL}(1.7\text{mmol/L})$ ；

或针对这种脂质异常的特异性治疗，降低的高密度脂蛋白(HDL)胆固醇：在男性中 $< 40\text{mg/dL}(1.03\text{mmol/L}^*)$ ，以及在女性中 $< 50\text{mg/dL}(1.29\text{mmol/L}^*)$ ，

或针对这种脂质异常的特异性治疗；

升高的血压(BP)：收缩 BP $\geq$ 130 或舒张 BP $\geq$ 85mm Hg，或先前诊断的高血压的治疗；

升高的空腹血糖(FPG) $\geq$ 100mg/dL(5.6mmol/L)，或先前诊断的 2 型糖尿病，如果高于 5.6mmol/L 或 100mg/dL。

木通皂苷 D 是中药续断中的主要有效成分之一，其含量达到 2%以上，木通皂苷 D 具有降低血脂的作用。

姜黄素是一种从姜科植物姜黄等的根茎中提取得到的黄色色素。为酸性多酚类物质，主链为不饱和脂族及芳香族基团。通常用作肉类食品着色剂和酸碱指示剂，同时具有抗炎、抗氧化等药理作用。

本发明的有益效果是本发明所述药物可以调节患者的蛋白质、脂质和碳水化合物的代谢过程，对代谢综合征起到很好的预防和治疗的作用，本发明所述药物的药用成分木通皂苷 D 和姜黄素是从天然中药物中提炼获得，提炼方法比较简单，木通皂苷 D 和姜黄素的毒性较低，符合国家安全用药标准，尤其是姜黄素还是国际上认可的可食用色素，开发前景好，且这两种药用成分在普通药店即可买到，价格适中，按照本发明所述药物的质量百分比配比后应用于治疗代谢综合征效果好，适用于普通患者，可进行大规模生产。

附图说明

图 1 为本发明所述应用于治疗代谢综合征的药物对肝细胞活力的影响。

图 2 为本发明所述应用于治疗代谢综合征的药物对棕榈酸 PA 诱导的肝细胞内脂质沉积影响(图 2a 为标准组、图 2b 模型组、图 2c-图 2e 为用药组)。

图 3 为本发明所述应用于治疗代谢综合征的药物对 PA 诱导的肝细胞内脂质含量变化分析(图 3a 为标准组、图 3b 模型组、图 3c-图 3e 为用药组)。

图 4 为本发明所述应用于治疗代谢综合征的药物 PA 诱导的肝细胞凋亡率的

影响的 Flow Jo 软件分析。

图 5 为本发明所述应用于治疗代谢综合征的药物 PA 诱导的肝细胞凋亡率的影响的柱形图。

图 6 为本发明所述应用于治疗代谢综合征的药物对小鼠血清转氨酶水平的影响。

图 7 为本发明所述应用于治疗代谢综合征的药物对脂肪肝小鼠肝脏脂肪变性的影响。

图 8 为本发明所述应用于治疗代谢综合征的药物对于预防胰岛素抵抗的药效学研究。

图 9 为本发明所述应用于治疗代谢综合征的药物对脂肪细胞糖代谢的影响。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明做进一步的详细说明，以令本领域技术人员参照说明书文字能够据以实施。

实施例 1

应用于治疗代谢综合征的药物，其特征在于，其药用成分按质量百分比计，包括：木通皂苷 D 70%，姜黄素 30%。

实施例 2

应用于治疗代谢综合征的药物，其特征在于，其药用成分按质量百分比计，包括：木通皂苷 D 80%，姜黄素 20%。

实施例 3

应用于治疗代谢综合征的药物，其特征在于，其药用成分按质量百分比计，包括：木通皂苷 D 90%，姜黄素 10%。

应用本发明的治疗代谢综合征的药物按照实施例 3 中药物的质量百分比

配制基础药物并应用试验方法检测药物应用于治疗代谢综合征的治疗效果：

细胞实验是将上述比例的药物溶解于二甲基亚砷(DMSO)中进行加药，小鼠实验是将上述比例药物制成混悬液进行口服灌胃给药。

1、木通皂苷 D 和姜黄素联合用药 (MG) 对肝细胞(BRL)生长、增殖的作用

材料来源：大鼠 BRL 细胞；

DMEM 培养基 (Gibco)；

涉及试剂：胎牛血清 (FBS, Gibco)；二甲基亚砷 (DMSO)；四甲基偶氮唑盐 (MTT, sigma)；

方法：取对数生长期 BRL 细胞，消化后制成单细胞悬液，用培养基调整细胞浓度为 5×10^4 /mL 的细胞于 96 孔板培养，待细胞贴壁，更换培养基，向培养基中加入木通皂苷 D 和姜黄素混合药物，使混合药物在培养基中的终浓度为 25、50、100、200、400、800 $\mu\text{mol/L}$ ，孵育 48 h 后，每孔加入 10 μL MTT (5 mg/mL)，在细胞培养箱内继续孵育 4 h，弃去培养基，每孔加入 150 μL DMSO，用酶标仪在 492 nm 波长处检测每孔的光密度。每组设 6 个复孔，至少重复 3 次，计算细胞生长抑制率。结果见图 1。

由图 1 结果显示，随着药物浓度的提高细胞活力逐渐降低，细胞存活率逐渐下降，说明本发明应用于治疗代谢综合征的药物对细胞蛋白质代谢具有显著的影响。

2. 木通皂苷 D 和姜黄素联合用药对脂肪肝细胞脂质沉积的影响

取对数期细胞，细胞计数后接种于 6 孔板中，每孔 10000 个，细胞分组为：正常组（用正常培养基培养）、模型组（加入棕榈酸 PA 诱导）、木通皂苷 D 和姜黄素联合用药低、中、高浓度（25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ ）预保护组。待细胞培养 48 h 后弃去培养基，磷酸盐缓冲液 PBS 冲洗 3 次，4 %中性甲醛固定 30min，氟化硼二吡咯 (Bodipy) 493/503 荧光染色 30 min，PBS 冲洗 3 次，荧光显微镜下摄片、观察细胞内脂质沉积情况，结果见图 2，荧光显微镜下可见正常组图 2a 和模型组（48 h）图 2b 肝细胞排列紧密，边缘清

晰；模型组肝细胞细胞质周围均可见明显脂滴，显示强烈绿色荧光；木通皂苷 D 和姜黄素联合用药各剂量组（图 2c、图 2d 和图 2e）肝细胞内脂滴数量较模型组相比均有明显减少，荧光强度减弱。采用 DMSO 溶解染料后，检测吸光度（OD），结果见图 3，相比起正常组图 3a，模型组图 3b 的 OD 值显著升高（ $P<0.05$ ）；相比起模型组，木通皂苷 D 和姜黄素联合用药各剂量组（图 3c、图 3d 和图 3e）的 OD 值均有降低，其中高剂量组有统计学意义（ $P<0.05$ ）（见图 3），表明木通皂苷 D 和姜黄素联合用药可抑制肝细胞内脂质沉积。

3. 木通皂苷 D 和姜黄素联合用药对非酒精脂肪肝细胞凋亡的影响

取对数期细胞，细胞计数后接种于 6 孔板中，每孔 10000 个，细胞分组为：正常组（用正常培养基培养）、模型组（加入 PA 诱导）、木通皂苷 D 和姜黄素联合用药低、中、高浓度（25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ ）预保护组。待细胞培养 48 h 后弃去培养基，PBS 冲洗 3 次，用不含乙二胺四乙酸（EDTA）的胰酶消化收集；用 PBS 洗涤细胞二次（2000 rpm 离心 5 min）收集 $1\sim5\times10^5$ 细胞；加入 500 μL 的结合缓冲液（Binding Buffer）悬浮细胞；加入 5 μL 膜联蛋白 V（Annexin V-FITC）混匀后，加入 5 μL 碘化丙啶（Propidium Iodide），混匀；室温、避光、反应 5~15 min；在 1 h 内，将细胞置激发光为 488nm 波长的流式细胞仪上检测。上机测定时获取 1×10^5 个以上细胞，重复 3 次。得到的数据用 Flow Jo 软件分析结果（如图 4 所示）并画柱状图如图 5 所示。正常对照组（图 4a）、标准组 PA（图 4b）、木通皂苷 D 和姜黄素联合用药不同浓度（25 $\mu\text{mol/L}$ -图 4c、50 $\mu\text{mol/L}$ -图 4d、100 $\mu\text{mol/L}$ -图 4e）干预保护组细胞凋亡率分别为 1.00 ± 0.10 、 6.80 ± 0.45 、 6.60 ± 0.10 、 4.90 ± 0.15 、 1.70 ± 0.10 。棕榈酸 PA 诱导的 BRL 细胞凋亡率较正常对照组相比显著增加（ $p<0.05$ ）；木通皂苷 D 和姜黄素联合用药各浓度组干预后，细胞凋亡率较 PA 组相比有所降低，其中木通皂苷 D 和姜黄素联合用药中、高浓度组存在显著性差异（ $P<0.05$ ），表明木通皂苷 D 和姜黄素联合用药可抑制肝细胞凋亡率。

4. 木通皂苷D和姜黄素联合用药对脂肪肝小鼠的影响。

取ob/ob小鼠36只，体重 37 ± 2 g，随机分成4组，即模型组，木通皂苷D低、中、高剂量治疗组，每组9只。正常对照组用小鼠为C57BL/6J野生型小鼠，9只，体重 20 ± 2 g，小鼠分笼饲养在SPF级实验动物房内，自由进食饮水。小鼠用基础饲料适应性喂养1周后，正常组小鼠继续喂食基础饲料，其它实验组小鼠喂食高脂饲料，在喂食高脂饲料的同时，进行给药干预治疗。正常组和模型组小鼠均给予腹腔注射等量生理盐水，木通皂苷D和姜黄素联合用药低、中、高剂量治疗组分别给予腹腔注射30、60、120mg/kg 木通皂苷D和姜黄素，药物均以生理盐水溶解。每天腹腔注射1次，连续注射4周。末次给药后禁食不禁水24 h，称量体重，摘眼球取血后断颈处死小鼠，离心分离血清，用试剂盒测定总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、谷草转氨酶（AST）和谷丙转氨酶（ALT）含量；取肝脏，迅速解剖摘取肝脏，生理盐水漂洗，滤纸吸干后称重，拍照，取肝脏右叶于4 % 中性甲醛固定后切片HE染色病理观察，取肝脏左叶置于-80 °C 冰箱中保存用于测定丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-PX）含量。实验结果如下表 1-3 和图 6-7 所示。

表 1 木通皂苷 D 和姜黄素联合用药对小鼠体重、肝指数的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 mg/kg ⁻¹	体重 g	肝重 g	肝指数 %
正常组	--	23.4±0.2	0.9±0.1	3.8±0.1
模型组	--	55.9±0.5	3.9±0.1*	7.2±0.2*
MG组	30	54.7±1.1	3.8±0.1	6.9±0.1

60	53.9±1.4	3.6±0.1	6.5±0.3 [#]
120	51.3±1.2 [*]	2.9±.2 [#]	5.1±0.1 [#]

注：与正常组比较，^{*}P<0.05；与模型组比较，[#]P<0.05。

由表 1 结果显示，与模型组相比木通皂苷D和姜黄素联合用药中、高剂量组可明显降低肝指数。此外，联合用药高剂量组可明显降低小鼠体重。

表 2 木通皂苷 D 和姜黄素联合用药对小鼠血脂功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 mg/kg ⁻¹	TC/mmol/L	TG/mmol/L	LDL-C/mmol/L	HDL-C/mmol/L
正常组	--	2.5±0.1	0.4±0.2	0.4±0.1	5.7±0.2
模型组	--	9.8±0.1 [*]	0.8±0.1	1.2±0.1 [*]	2.3±0.1 [*]
	30	7.6±0.3	0.6±0.2	0.8±0.1 [#]	4.6±0.1 [#]
MG组	60	7.5±0.3	0.5±0.2	0.6±0.1 [#]	5.1±0.3 [#]
	120	6.7±0.3 [#]	0.3±0.1 [#]	0.5±0.1 [#]	5.3±0.2 [#]

注：与正常组比较，^{*}P<0.05；与模型组比较，[#]P<0.05。

由表 2 和图 7 结果显示，与模型组相比木通皂苷D和姜黄素联合用药各剂量组小鼠TC、TG、LDL-C三项指标的水平均降低，其中高剂量组三项指标差异均有统计学意义 (P<0.05)；木通皂苷D和姜黄素联合用药各剂量组小鼠HDL-C水平均高于模型组，比较均有统计学意义 (P<0.05)。木通皂苷D和姜黄素联合用药各剂量组可明显降低小鼠转氨酶含量，结果提示，木通皂苷D可在一定程度上改善高脂饮食诱导的小鼠血脂紊乱和肝功能异常。

表 3 木通皂苷 D 和姜黄素联合用药对小鼠肝脏氧化应激功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 mg/kg ⁻¹	GSH-PX/·mg ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹
----	---------------------------	--------------------------	---------------------------	------------------------

正常组	--	1035.6±11.4	1.5±0.23	419.7±12.3
模型组	--	551.5±10.2 [*]	3.3±0.5 [*]	288.4±5.3 [*]
	30	669.7±8.9 [#]	2.4±0.2 [#]	333.2±23.0 [#]
MG组	60	835.6±12.1 [#]	2.0±0.3 [#]	379.0±10.6 [#]
	120	960.0±8.4 [#]	1.9±0.3 [#]	394.6±21.4 [#]

注：与正常组比较，^{*}P<0.05；与模型组比较，[#]P<0.05。

由表 3 结果显示，与模型组小鼠相比，木通皂苷D和姜黄素联合用药各剂量组小鼠GSH-PX、SOD水平均有显著升高，MDA水平均有显著下降，且存在剂量依赖性（P<0.05）。结果提示，木通皂苷D和姜黄素联合用药对病变小鼠的氧化应激/脂质过氧化物损伤具有一定的保护作用。由图 7 结果显示，正常组大鼠肝脏颜色深红，表面光滑，边缘锐利，质地较软；模型组肝脏较正常组体积增大、色黄、边缘变钝、质脆、切面带油腻，联合用药各剂量组大鼠肝脏色泽、质地较模型对照组均明显改善。显微镜下观察肝脏病理切片，正常组小鼠肝小叶结构清晰，细胞排列整齐，大小均匀，分界清楚，细胞核位于细胞中央，圆而清晰，胞浆内未见脂肪空泡，无脂肪变性、坏死。模型组肝细胞出现不同程度的脂肪变性，细胞体积明显变大，细胞核被挤在边缘，细胞质内存在大量脂肪空泡，形态与脂肪细胞类似。联合用药各剂量组小鼠肝脏肝细胞排列轻度紊乱，肝细胞脂肪变性和胞浆内脂滴沉积均有不同程度改善，其中以高剂量组改善最为明显。

5. 木通皂苷 D 和姜黄素联合用药预防胰岛素抵抗的药效学研究

3T3-L1 前脂肪细胞分化为脂肪细胞，分为正常组，模型组（IR），阳性药组（罗格列酮，Ros 20 μmol/mL），联合用药低、中、高浓度（50、100、200 μg/mL）组，每组加入浓度为 1.7 μmol/L 的胰岛素，除正常组外，其它各组另外加入 1.0 μmol/L 的地塞米松，培育 48 h 后，吸取细胞上清液，采用葡萄糖氧化酶法检测上清残余葡萄糖，计算出细胞消耗的葡萄糖。结果如图 8 所示，模型

组摄糖量仅为正常组的 2/3，联合用药组与模型组相比摄糖量增加了 8 %-11 %，阳性药组增加了 26.5 %。结果提示，联合用药可显著预防胰岛素抵抗的形成。

6. 木通皂苷 D 和姜黄素联合用药对脂肪细胞糖代谢的影响

3T3-L1 前脂肪细胞分化为脂肪细胞，分为正常组，模型组（IR），阳性药组（罗格列酮，Ros 20 $\mu\text{mol/mL}$ ），联合用药低、中、高浓度(50、100、200 $\mu\text{g/mL}$)组，直接加药 48 h 后检测残余葡萄糖，计算出消耗的葡萄糖。结果如图 9 所示，联合用药中、高浓度组脂肪细胞对葡萄糖的吸收和代谢较模型组有明显的增加趋势，表明联合用药可在一定程度上增强细胞摄取葡萄糖的功能。

尽管本发明的实施方案已公开如上，但其并不仅仅限于说明书和实施方式中所列运用，它完全可以被适用于各种适合本发明的领域，对于熟悉本领域的人员而言，可容易地实现另外的修改，因此在不背离权利要求及等同范围所限定的一般概念下，本发明并不限于特定的细节和这里示出的实施例。

PCT1410

权 利 要 求 书

1、一种应用于治疗代谢综合征的药物，其特征在于，其药用成分按质量百分比计，包括：

木通皂苷 D 60-90%

姜黄素 10-30%

2、如权利要求 1 所述的应用于治疗代谢综合征的药物，其特征在于，药用成分按质量百分比计，包括：

木通皂苷 D 90%

姜黄素 10%

3、如权利要求 1 所述的应用于治疗代谢综合征的药物，其特征在于，所述应用于治疗代谢综合征的药物可制成片剂、胶囊或者针剂。

4、一种如权利要求 1 所述药物应用于治疗代谢综合征。

5、如权利要求 4 所述的药物治疗代谢综合征的应用，其特征在于，所述药物用于治疗 and 预防糖尿病、肥胖症、胰岛素抗性、高胆固醇血症和高血压。

6、如权利要求 4 所述的药物治疗代谢综合征的应用，其特征在于，所述药物用于治疗 and 预防高脂血症。

7、如权利要求 4 所述的药物治疗代谢综合征的应用，其特征在于，所述药物用于治疗 and 预防增加的血清三酰基甘油浓度。

8、如权利要求 5 所述的药物治疗代谢综合征的应用，其特征在于，所述糖尿病患者的空腹血糖水平介于 125mg/dl-200mg/dl 之间。

9、如权利要求 8 所述的药物治疗代谢综合征的应用，其特征在于，所述药物使所述患者的空腹血糖水平降低至 110mg/dl 以下。

PCT1410 说明书附图

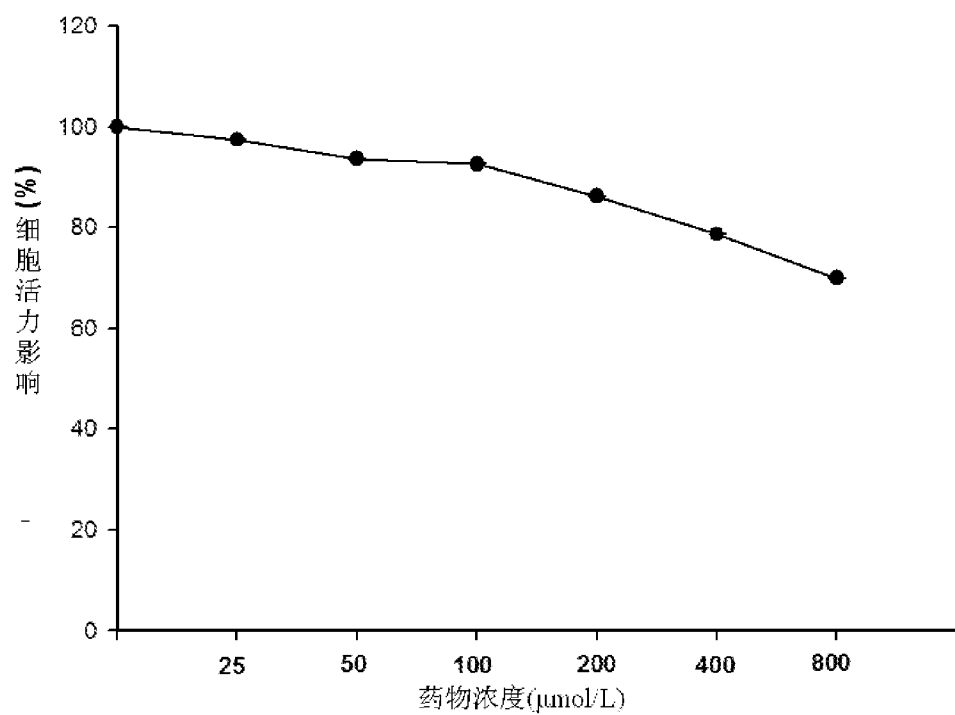


图 1

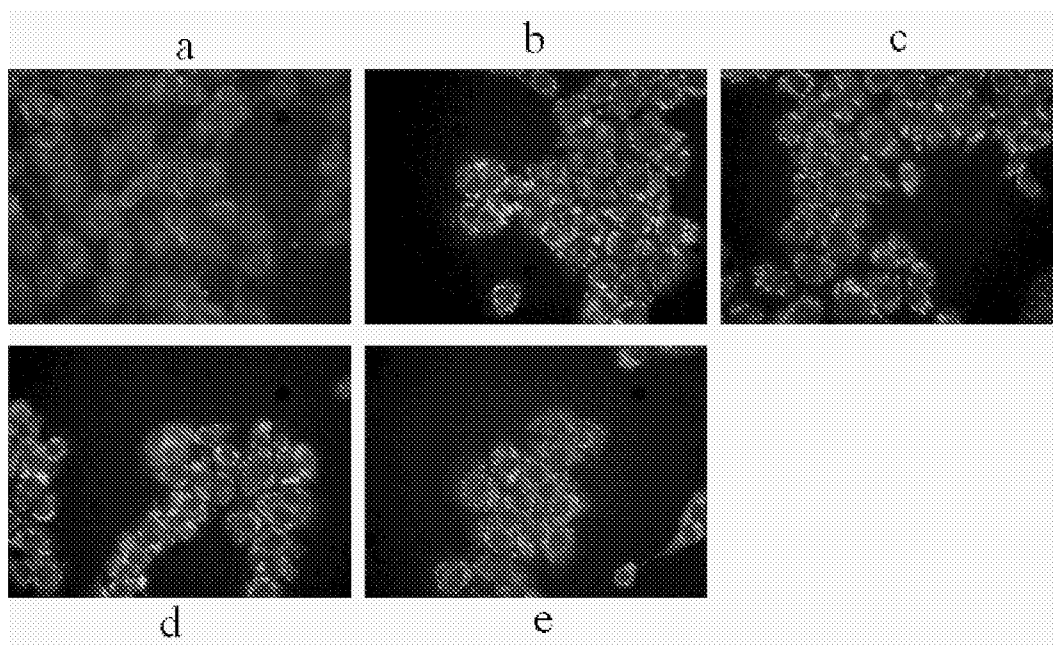


图 2

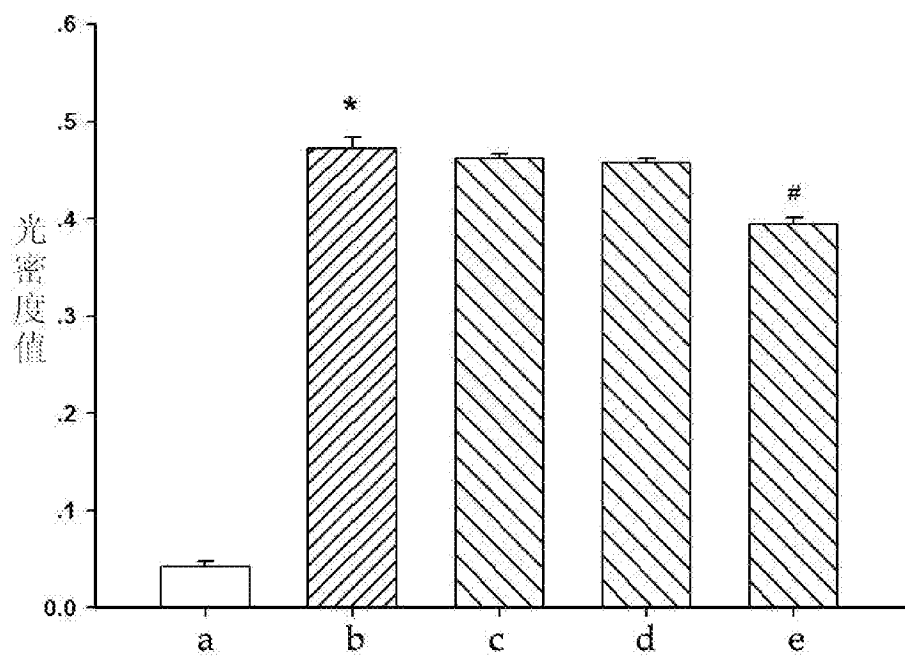


图 3

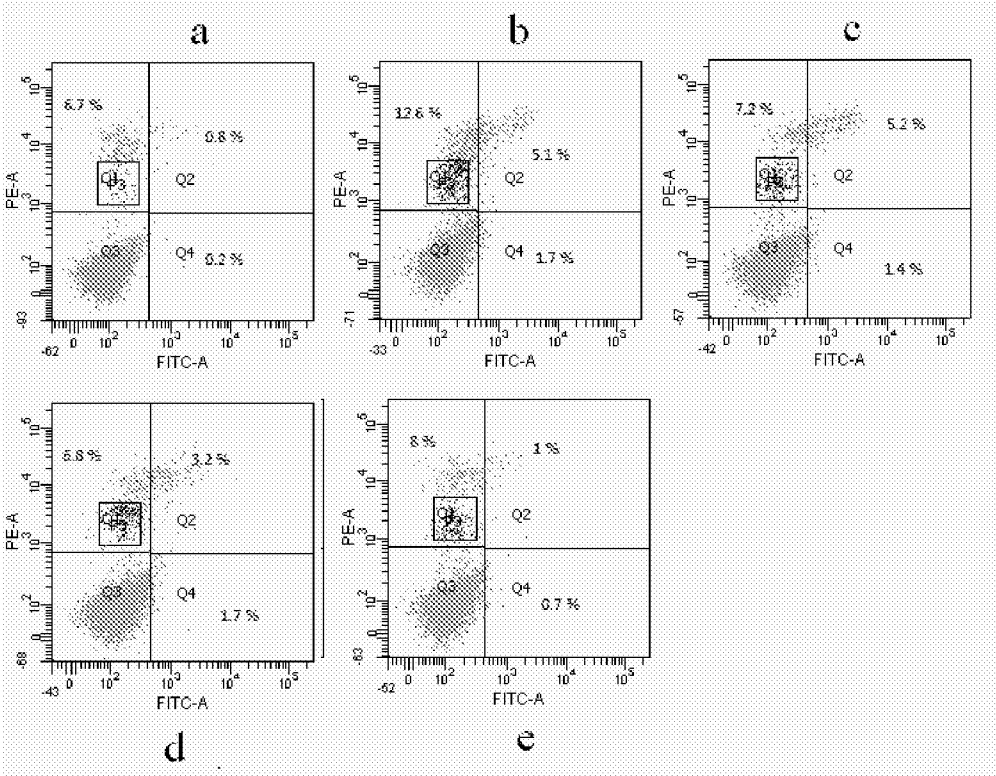


图 4

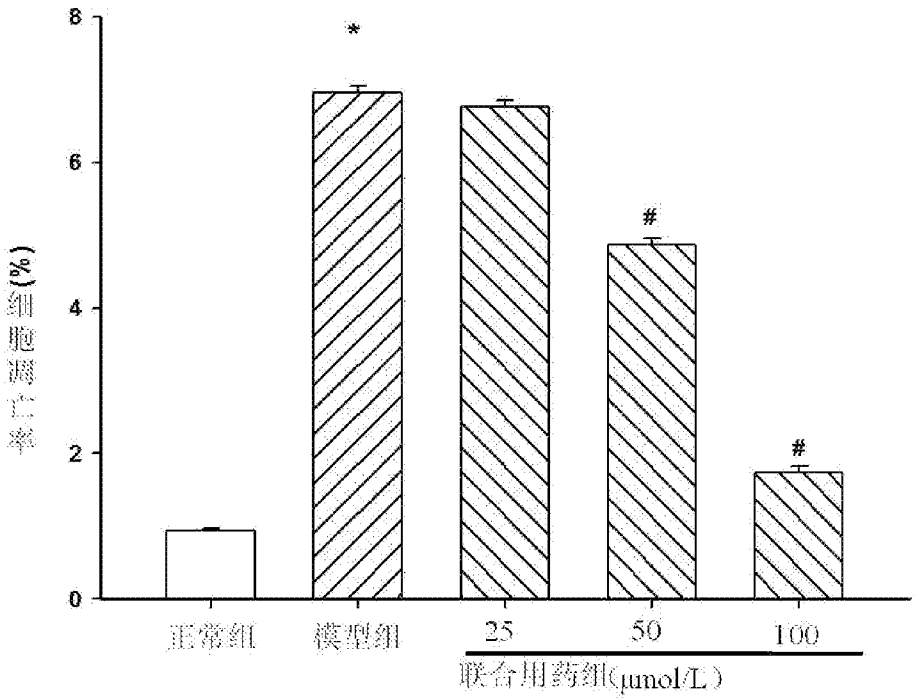


图 5

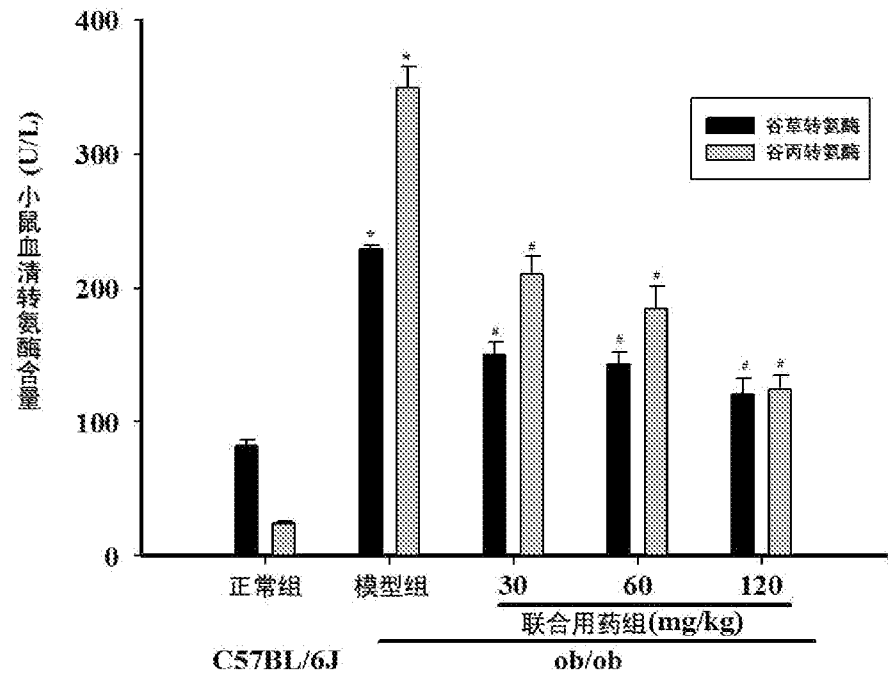


图 6

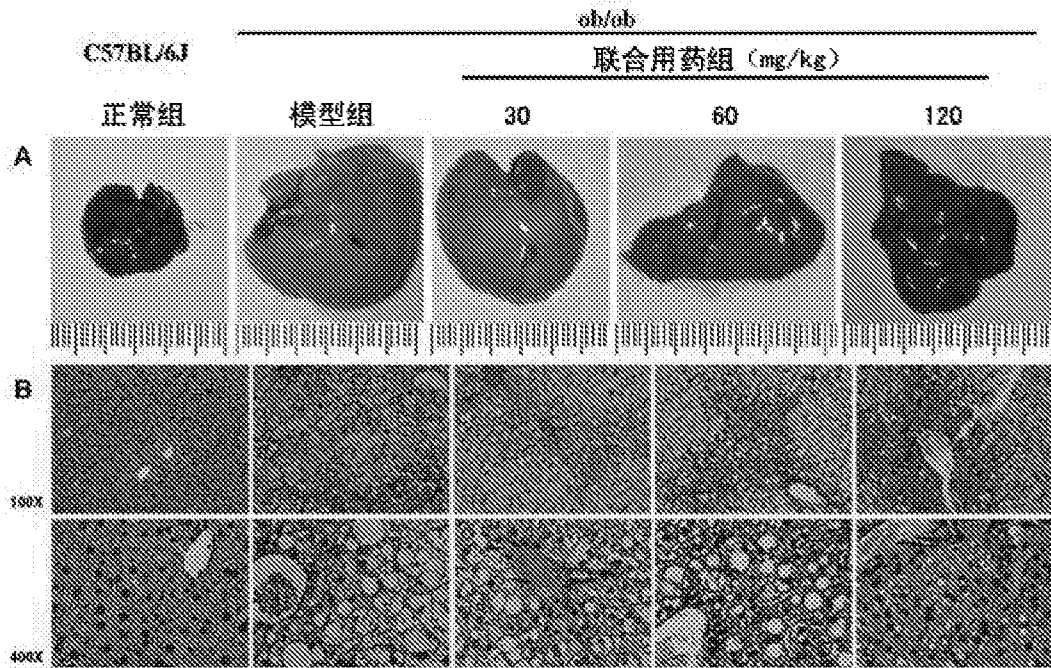


图 7

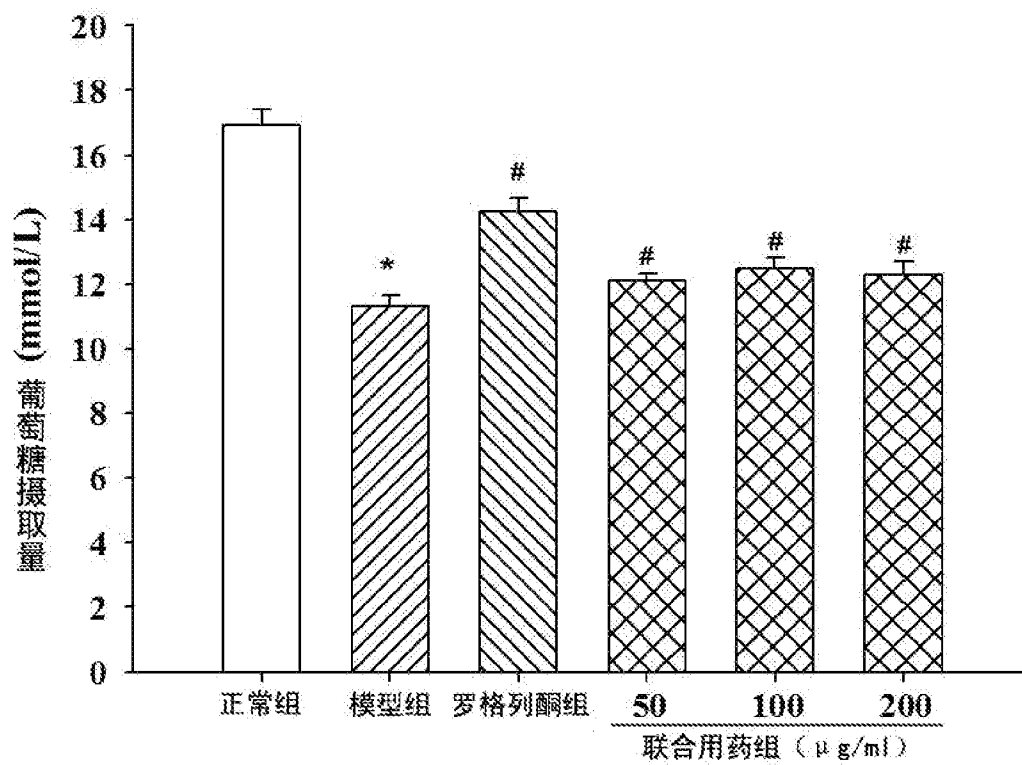


图 8

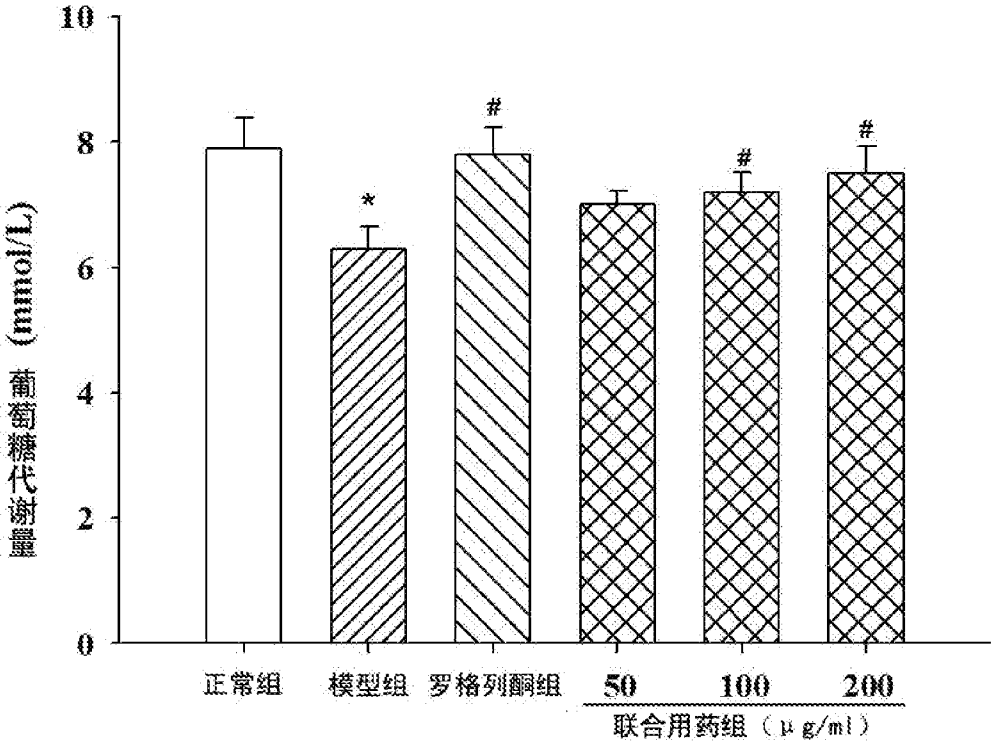


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/083363

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 4-9 relate to a treatment method of the human or animal body, which falls within subject matter requiring no search by the International Searching Authority defined in PCT Rule 39.1(iv); however, the International Searching Authority still carries out a search based on the corresponding pharmaceutical use of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/083363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/704 (2006.01) i; A61P 3/00 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) i; A61P 3/04 (2006.01) i; A61P 5/50 (2006.01) i; A61P 3/06 (2006.01) i; A61P 9/12 (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)

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)

WPI, EPODOC, CNPAT, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI: caulis akebiae, akabia, quinata, saponin, curcumin, Curcuma, turmerone, metabolic, syndrome, diabetes, obesity, insulin, resistance, hypercholesterolemia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 102462688 A (THE SECOND ARTILLERY GENERAL HOSPITAL OF CHINESE PEOPLE'S LIBERATION ARMY), 23 May 2012 (23.05.2012), embodiment 2, and description, paragraphs [0011]-[0015]	1-9
Y	ZHAO, Huijuan et al.; "Effects of Curcumin on TNF- α Level in Plasm and sICAM-1 Level in Serum of Metabolic Syndrome Rats", CHINESE JOURNAL OF REHABILITATION MEDICINE, no. 7, vol. 21, 31 July 2006 (31.07.2006), pages 599-601	1-9
A	KR 20050087498 A (KIM, S.J.), 31 August 2005 (31.08.2005), the whole document	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 03 March 2015 (03.03.2015)	Date of mailing of the international search report 13 March 2015 (13.03.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHANG, Kaijia Telephone No.: (86-10) 62411139

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/083363

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102462688 A	23 May 2012	None	
KR 20050087498 A	31 August 2005	KR 100573375 B1	25 April 2006

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/083363

A. 主题的分类

A61K 31/704(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 5/50(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 9/12(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)

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))

WPI, EPODOC, CNPAT, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI: 木通, 皂苷, 姜黄素, 代谢, 综合症, 糖尿病, 肥胖, 胰岛素, 抗性, 高胆固醇血症, akabia, quinata, saponin, curcumin, Curcuma, turmerone, metabolic, syndrome, diabetes, obesity, insulin, resistance, hypercholesterolemia.

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 102462688 A (中国人民解放军第二炮兵总医院) 2012年 5月 23日 (2012 - 05 - 23) 实施例2, 说明书第[0011]-[0015]段	1-9
Y	赵慧娟等. "姜黄素对代谢综合征大鼠血浆TNF- α 和血清sICAM-1水平的影响" 中国康复医学杂志, 第7期卷, 第21卷期, 2006年 7月 31日 (2006 - 07 - 31), 第599-601页	1-9
A	KR 20050087498 A (KIM SOONG JIN) 2005年 8月 31日 (2005 - 08 - 31) 全文	1-9

☐ 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

"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

2015年 3月 3日

国际检索报告邮寄日期

2015年 3月 13日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

张恺佳

电话号码 (86-10)62411139

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 4-9
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求4-9涉及人体或动物体的疾病治疗方法，属于不需要国际检索单位检索的主题(PCT实施细则39.1(iv))，尽管如此，本国际检索单位仍然基于化合物/组合物的相应制药用途进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/083363

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	102462688	A	2012年 5月 23日	无			
KR	20050087498	A	2005年 8月 31日	KR	100573375	B1	2006年 4月 25日