

(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
2021 年 3 月 4 日 (04.03.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/036884 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/4725 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/110030

(22) 国际申请日: 2020 年 8 月 19 日 (19.08.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910786017.7 2019年8月23日 (23.08.2019) CN

(71) 申请人: 华东理工大学(EAST CHINA UNIVERSITY
OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国
上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai
200237 (CN)。

(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, RW, 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, 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))。

(72) 发明人: 李浩(LI, Hao); 中国上海市徐汇区
梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 邝志国
(MANG, Zhiguo); 中国上海市徐汇区梅陇路
130 号, Shanghai 200237 (CN)。 柏静(BAI, Jing);
中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai
200237 (CN)。 张帅(ZHANG, Shuai); 中国上
海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237
(CN)。 刘永海(LIU, Yonghai); 中国上海市徐
汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 李
美娟(LI, Meijuan); 中国上海市徐汇区梅陇
路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司
(XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀
区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106
室, Shanghai 200333 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, 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,

(54) Title: APPLICATION OF HERNANDEZINE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF IN DRUGS
FOR DIABETES OR DIABETIC COMPLICATIONS

(54) 发明名称: 海兰地嗪或其药学上可接受的盐在糖尿病或糖尿病并发症药物中的应用

(57) Abstract: An application of hernandezine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in drugs for diabetes or diabetic compli-
cations. Compared with the clinical first-line drug, metformin, for diabetes, hernandezine or a pharmaceutically acceptable salt thereof
has a better therapeutic effect on diabetes or diabetic complications.

(57) 摘要: 海兰地嗪或其药学上可接受的盐在糖尿病或糖尿病并发症药物中的应用。相比于糖尿病的临床1线
药物二甲双胍, 海兰地嗪或其药学上可接受的盐对糖尿病或糖尿病并发症具有更优异的治疗效果。



WO 2021/036884 A1

海兰地嗪或其药学上可接受的盐在糖尿病或糖尿病并发症药物中的应用

技术领域

5 本发明涉及医药技术领域，具体地涉及海兰地嗪或其药学上可接受的盐在糖尿病或糖尿病并发症药物中的应用。

背景技术

10 糖尿病是一种由多病因引起的以慢性高血糖为特征的终身性代谢疾病。糖尿病本身不一定造成危害，但长期血糖增高会使大血管、微血管受损，并严重危及到心、脑、肾、周围神经、眼睛、足等。据世界卫生组织统计，糖尿病并发症高达 100 多种，是目前已知并发症最多的一种疾病。其中，糖尿病心血管病变、糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变等，是目前已知的糖尿病最为严重的并发症，是糖尿病致死致残的主要原因。美国糖尿病协会（American Diabetes Association, ADA）统计数据显示，3 年以上的糖尿病患者出现并发症的几率在 46% 以上；5 年

15 以上的糖尿病患者出现并发症的几率在 61% 以上；10 年以上的糖尿病患者出现并发症的几率高达 98%。其中糖尿病心血管病变和糖尿病肾病是导致 75% 以上糖尿病患者死亡的主要原因，糖尿病视网膜病变是造成全球成人不可逆性眼盲的主要原因。因此，预防与治疗糖尿病并发症已成为至关重要的社会问题。

对糖尿病的治疗主要分为以下几类药物。

20 第一类：增加胰岛素的分泌和对胰岛素的敏感。2 型糖尿病病人胰岛素的能力并非完全丧失，而是胰岛素分泌不足或产生了胰岛素抵抗。这样就需要使用促泌剂和增敏剂。如磺酰脲类和格列奈类或格列酮类。这种促泌剂主要是通过刺激胰岛分泌胰岛素或增加组织对于胰岛素的敏感性，增加体内胰岛素水平以降低血糖。但这类药物的缺点是会造成病人的低血糖，血糖波动过大从而导致对器官的

25 伤害。

第二类：DPP-4 抑制剂即二肽基肽酶 4 抑制剂，该类物质能够抑制胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP) 的灭活，提高内源性 GLP-1 和 GIP 的水平，促进胰岛 β 细胞释放胰岛素，同时抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素，从而提高胰岛素水平，降低血糖。仅在人体血糖高于正常水平的情况

30 下才会增加人体胰岛素的分泌，不会引起低血糖。但由于安全性和价格的原因，根据 2010 年中国糖尿病防治指南，DPP-4 抑制剂仅是三线治疗药物。

GLP-1 受体激动剂即胰高血糖素样肽-1 激动剂，GLP-1 是由肠道分泌，进食后分泌明显，它的增高会促进胰岛素的分泌，进而降低血糖。但这类药物临床应用时间短，价格昂贵，需注射用药，不推荐该药作为一线用药。

5 第三类： α -葡萄糖苷酶抑制剂， α -葡萄糖苷酶是一种能使不被吸收的复合碳水化合物分解成小肠可吸收的单糖，而葡萄糖苷酶抑制剂则通过抑制该酶作用，而延迟或减少餐后血糖升高。而这类药物适用范围较窄，一般用于单纯餐后血糖升高的患者，或与其他降糖药合用。

第四类：抑制 SGLT-2 活性，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿糖排出，从而降低血糖。在为期 12~78 周的 2-3 期临床研究结果显示，在基线 HbA1c 7.5% - 10 9.2% 的患者中，与安慰剂比较，该类物质仅可使 HbA1c 平均降低 0.7%。

第五类：二甲双胍，二甲双胍作为糖尿病一线用药，除了降糖以外，还具有降低血脂，抗肿瘤，减轻体重的降糖外效应。虽然这些作用相对较弱，但目前二甲双胍仍是所有降糖药物中降糖外效应最多的药物。二甲双胍已经被证实是一种间接的 AMPK 激动剂。

15

发明内容

本发明的目的在于提供一种海兰地嗪或其药学上可接受的盐在制备抗糖尿病药物中的应用。

20 本发明的第一方面，提供了一种海兰地嗪或其药学上可接受的盐的用途，用于制备药物，所述药物用于预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症。

在另一优选例中，所述药物用于选自下组的一种或多种应用：

- (a) 用于改善胰岛素耐受；
- (b) 促进胰岛素分泌；
- 25 (c) 用于保护肾脏；
- (d) 用于降低血清总胆固醇；
- (e) 用于降低甘油三酯；
- (f) 用于降低尿蛋白；
- (g) 用于降低尿白蛋白比血清肌酐；
- 30 (h) 用于降低血尿素氮
- (i) 用于上调肾脏 SOD 活性；

(j) 用于上调肾脏 CAT 活性;

(k) 用于下调肾脏 MDA 含量;

(l) 用于预防视网膜病变;

(m) 用于调节脂代谢。

5 在另一优选例中, 所述药物包含:

组分 i: 海兰地嗪或其药学上可接受的盐; 和

组分 ii: 药学上可接受的载体。

在另一优选例中, 按所述药物的总重量计, 海兰地嗪或其药学上可接受的盐的含量为 0.01-99wt%, 较佳地 0.1-90 wt%, 更佳地 1-80 wt%。

10 在另一优选例中, 所述药学上可接受的盐为选自下组的海兰地嗪的盐: 酸式盐、碱式盐、或其组合;

所述酸式盐为海兰地嗪与选自下组的酸形成的盐: 盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、

15 对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、没食子酸、脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、或其组合;

所述碱式盐为海兰地嗪与碱形成的选自下组的盐: 碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、胺盐、或其组合。

20 在另一优选例中, 所述药学上可接受的盐为海兰地嗪的选自下组的盐: 盐酸盐、没食子酸盐、或其组合。

在另一优选例中, 所述药学上可接受的盐为海兰地嗪的选自下组的盐: 盐酸盐、氢溴酸盐、碳酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丁二酸盐、草酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、抗坏血酸盐、N-苯甲酰基甘氨酸盐、L-焦谷氨酸盐、L-脯氨酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、
25 精氨酸盐、天冬氨酸盐、没食子酸盐、乳酸盐、乳清酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、甲基磺酸盐、苯磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、或其组合。

在另一优选例中, 所述糖尿病并发症选自下组: 高血糖、高血脂、高血压、糖尿病肾病、糖尿病性心肌病、糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病心血管病变、或其组合。

在另一优选例中，所述糖尿病选自下组：I 型糖尿病、II 型糖尿病。

在另一优选例中，所述药物还包含：

组分 iii：非海兰地嗪或其药学上可接受的盐的第二种预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症的活性成分。

5 在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分：胰岛素信号途径调节剂、影响肝葡萄糖产生调节异常的化合物、胰岛素敏感性增强剂、胰岛素分泌增强剂、或其组合。

在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分：蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂、谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转酰胺酶抑制剂、果糖-1，6 二磷酸酶抑制剂、糖元
10 磷酸化酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、葡萄糖激酶活化剂、GLP-1 受体激动剂、GLP-2 受体激动剂、UCP 调节剂、RXR 调节剂、GSK-3 抑制剂、PPAR 调节剂、胰岛素和 α 2-肾上腺素能拮抗剂、或其组合。

在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分：DPP-IV 抑制剂、抗糖
15 尿病的噻唑烷二酮类、非格列酮类 PPAR γ 激动剂、双重 PPAR γ /PPAR α 激动剂、类视黄醇 X 受体激动剂、 β -3AR 激动剂、抗糖尿病的双胍类、或其组合。

在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分或其药学上可接受的盐：
格列派特、格列苯脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、
格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲、
20 格列齐特、或其组合。

在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分或其药学上可接受的盐：
阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇、或其组合。

在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分或其药学上可接受的盐：
西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、曲格列汀、复格列汀、
25 替格列汀、安奈格列汀、度格列汀、吉格列汀、伊格列汀、奥格列汀、或其组合。

在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分或其药学上可接受的盐：
瑞格列奈、米格列奈、那格列奈、或其组合。

在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分或其药学上可接受的盐：
胰岛素、普兰林肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、利西拉来、阿必鲁肽、度拉鲁肽、利

司那肽、他司鲁肽、或其组合。

在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分或其药学上可接受的盐：吡格列酮、罗格列酮、或其组合。

在另一优选例中，所述药物还包含选自下组的活性成分或其药学上可接受的盐：

5 坎格列净、达格列净、恩格列净、依格列净、鲁格列净、托格列净、或其组合。

本发明的第二方面，提供了一种用于预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症的药物组合物，包含：

组分 i：预防和/或治疗有效量的海兰地嗪或其药学上可接受的盐；和

10 组分 ii：药学上可接受的载体。

在另一优选例中，所述药学上可接受的盐为海兰地嗪的选自下组的盐：盐酸盐、氢溴酸盐、碳酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丁二酸盐、草酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、抗坏血酸盐、N-苯甲酰基甘氨酸盐、L-焦谷氨酸盐、L-脯氨酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、15 精氨酸盐、天冬氨酸盐、没食子酸盐、乳酸盐、乳清酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、甲基磺酸盐、苯磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、或其组合。

在另一优选例中，所述药学上可接受的盐为海兰地嗪的选自下组的盐：盐酸盐、没食子酸盐、或其组合。

20 本发明的第三方面，提供了一种预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症的方法，包括步骤：向所需患者施用预防和/或治疗有效量的海兰地嗪或其药学上可接受的盐。

在另一优选例中，所述施用的施用量为 5-30 mg/kg，较佳地 10-25 mg/kg，更佳地 15-25 mg/kg。

25 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

30 图 1 是实施例 1 ipGTT 实验的实验结果。

图 2 是实施例 1 胰岛素释放实验的胰岛素释放曲线。

图 3 是实施例 5 中不同治疗情况的视网膜病变情况。

图 4 为不同治疗情况的油红染色的病理切片结果。

图 5 为不同治疗情况的 HE 染色的病理切片结果。

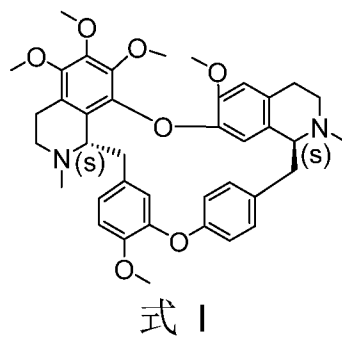
5 图 6 为不同治疗情况的 PASM 染色的病理切片结果。

图 7 为不同治疗情况的肾重体重比（左图）和心重体重比（右图）结果。

具体实施方式

10 本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现海兰地嗪或其药学上可接受的盐可高效地治疗糖尿病或糖尿病并发症。在此基础上，发明人完成了本发明。

活性成分及其药学上可接受的盐



15 海兰地嗪 (Hernandezine) (D901)，结构式如式 I 所示，分子式为 $C_{39}H_{44}N_2O_7$ ，分子量为 652.79，是一种双苄基异喹啉生物碱。主要存在于毛茛科唐松草属植物中。药理研究表明，海兰地嗪具有多种生物活性，是一种高活性的天然多靶点药物。本发明将海兰地嗪应用于糖尿病的治疗，疗效明显优于临床 1 线药物二甲双胍。

20 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指海兰地嗪与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是海兰地嗪与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸；甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸等有机酸；以及脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸。

25

另一类优选的盐是海兰地嗪与碱形成的盐，例如碱金属盐（例如钠盐或钾盐）、

碱土金属盐(例如镁盐或钙盐)、铵盐(如低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐),例如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐,以及分别由吗啉、哌嗪、赖氨酸形成的胺盐。

5

用途

本发明通过动物实验,发现海兰地嗪或其药学上可接受的盐具有良好的抗糖尿病作用,通过动物实验证实海兰地嗪对糖尿病具有治疗作用,对糖尿病并发症具有治疗作用。

10

药物组合物

由于本发明化合物具有优异的抗糖尿病活性,因此本发明化合物及其各种晶型,药学上可接受的无机或有机盐,水合物或溶剂合物,以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解与糖尿病相关的疾病。

15 术语“溶剂合物”指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

此外,本发明化合物还包括海兰地嗪的前药。术语“前药”包括其本身可以是具有生物学活性的或非活性的,当用适当的方法服用后,其在人体内进行代谢或化学反应而转变成式 I 的一类化合物,或式 I 的一个化合物所组成的盐或溶液。所述的前药包括(但不限于)所述化合物的羧酸酯、碳酸酯、磷酸酯、硝酸酯、硫酸酯、砒酯、亚砒酯、氨基化合物、氨基甲酸盐、偶氮化合物、磷酰胺、葡萄糖苷、醚、乙缩醛等形式。

20 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是:化合物的量足以明显改善病情,而不至于产生严重的副作用。通常,药物组合物含有 1-2000 mg 本发明化合物/剂,更佳地,含有 10-1000 mg 本发明化合物/剂。较佳地,所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和,而不明显降

30

低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制,代表性的施用方式包括(但并不限于):口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,例如,高岭土;和(i) 润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时,活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例知,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

10 本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的其他化合物(如抗糖尿病药物)联合给药。

本发明治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60 kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000 mg，优选 50~1000 mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

与现有技术相比，本发明具有以下主要优点：

20 (1) 相比于糖尿病的临床 1 线药物二甲双胍，海兰地嗪或其药学上可接受的盐对糖尿病及糖尿病并发症具有更优异的治疗效果。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

30 实施例 1 D901 对 db/db 小鼠血糖及胰岛素敏感性的影响

6 周龄 db/db 小鼠 18 只，分为溶剂对照组 6 只（Veh 组），药物高剂量组 6 只（D901 20 组，即 20 mg/kg 组），药物低剂量组 6 只（D901 10 组，即 10 mg/kg 组），dbm 小鼠 6 只作为正常对照组。给药组羧甲基纤维素钠灌胃给药，对照组同时给予溶剂，给药 8 周。实验前禁食 6 小时，给予腹腔注射葡萄糖 1 g/Kg，截尾取血测定空腹血糖。分别截尾取血测定 0 分钟、20 分钟、40 分钟、60 分钟、90 分钟的血糖，实验期间不再进饮食。

图 1 是实施例 1 ipGTT 实验的实验结果。

从图 1 可知：药物组能明显降低糖尿病小鼠血糖，提高葡萄糖耐受能力。

10

胰岛素释放实验

实验前禁食 6 小时，给予腹腔注射胰岛素 1U/Kg，截尾取血测定空腹血糖。分别截尾取血测定 0 分钟、30 分钟、60 分钟、120 分钟的血糖，实验期间不再进饮食。

15

图 2 是实施例 1 胰岛素释放实验的胰岛素释放曲线。

从图 2 可知：药物组能明显使糖尿病小鼠胰岛素释放增加，提高胰岛素敏感性。

实施例 2

D901（海兰地嗪）对大鼠肾重/体重比（KW/BW）、糖化血红蛋白（GHb）、血清总胆固醇（TC）、血清甘油三酯（TG）的影响的对比实验。

酶分析法检测血清总胆固醇（TC）和血清甘油三酯（TG）、糖化血红蛋白使用 TBA 显色法测定，均按试剂盒说明书操作。

表 1 实验 8 周后肾重/体重比，糖化血红蛋白，总胆固醇，甘油三酯的变化
($\bar{x} \pm s$)

25

组别	鼠数	KW/BW (mg/g)	GHb	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常组	6	4.97 ± 0.20	$5.91\% \pm 1.63\%$	$2.29 \pm 0.21^*$	0.72 ± 0.12
糖尿病肾病组	7	$12.56 \pm 1.38^*$	$9.36\% \pm 2.00\%^*$	$3.29 \pm 0.64^{\#}$	1.52 ± 0.6
D901(10 mg/kg)组	6	$10.52 \pm 0.36^{\#}$	$7.72\% \pm 1.59\%$	$2.19 \pm 0.34^{\#}$	$0.87 \pm 0.09^{\#}$
D901(20 mg/kg)组	6	$10.95 \pm 0.55^{\#}$	$6.77\% \pm 0.92\%^{\#}$	$1.40 \pm 0.26^{\#}$	$0.45 \pm 0.06^{\#}$
二甲双胍(20 mg/kg)组	6	11.98 ± 0.63	$7.29\% \pm 0.37\%^{\#}$	$1.72 \pm 0.29^{\#}$	$0.79 \pm 0.26^{\#}$
缬沙坦(20 mg/kg)	6	11.42 ± 0.67	$8.46\% \pm 1.64\%$	$2.62 \pm 0.33^{\#}$	1.05 ± 0.27

组					
---	--	--	--	--	--

与正常组相比，*P<0.05;与糖尿病肾病组相比，#P<0.05

由表 1 可见，D901 (10 mg/kg)，D901 (20 mg/kg)，二甲双胍，缬沙坦组的 KW/BW、GHb、TC 及 TG 均降低 (p<0.05)，且 D901 (10 mg/kg) 和 D901 (20 mg/kg) 比二甲双胍和缬沙坦显著降低肾重/体重比、血清总胆固醇及甘油三酯，D901 (20 mg/kg) 显示出比二甲双胍更好的降糖效果。

实施例 3

D901 对大鼠 24 尿蛋白 (UP)、尿微量白蛋白与肌酐比值 (ACR)、尿素氮 (BUN) 的影响。

10 CBB 显色法测定尿蛋白 (urine Prorein, UP)，尿蛋白浓度与尿量乘积为 24h 尿蛋白量 (24h UP)，溴甲酚绿法测定尿白蛋白 (ALB) 肌氨酸氧化酶法测定血清肌酐 (SCr)，二乙酰钙法测定血尿素氮 (BUN)，均按试剂盒说明书操作。

表 2 实验 8 周后 24 h 尿蛋白，尿白蛋白比血清肌酐，血尿素氮的水平变化 (x±s)

组别	鼠数	24 h UP (mg)	Acr (mg/mmol)	BUN(mmol/L)
正常组	6	10.07±2	78.41±37.7	5.84±0.24
糖尿病肾病组	7	60.90±4.2*	1211.82±404.12*	16.17±2.28*
D901 (10 mg/kg) 组	6	38.07±9.21#	740.81±456.78	10.94±1.26#
D901 (20 mg/kg) 组	6	36.83±9.86#	349.96±168.76#	8.37±1.33#
二甲双胍 (20 mg/kg) 组	6	54.75±4.9	1456.16±377.75	12.81±1.68#
缬沙坦 (20 mg/kg) 组	6	43.92±7.84	945.76±472.6	11.36±1.43#

15 与正常组相比，*P<0.05;与糖尿病肾病组相比，#P<0.05

由表 2 可见，糖尿病肾病组大鼠 24 h 尿蛋白、尿白蛋白比血清肌酐及血尿素氮与正常组大鼠相比显著增高，D901 (10 mg/kg)、D901 (20 mg/kg)、二甲双胍和缬沙坦均能不同程度的下调 24 h 尿蛋白、尿白蛋白比血清肌酐及血尿素氮，且 D901 (10 mg/kg) 和 D901 (20 mg/kg) 下调 24 h 尿蛋白、尿白蛋白比血清肌酐及血
20 尿素氮的作用比二甲双胍和缬沙坦更显著，提示 D901 (10 mg/kg) 及 D901 (20 mg/kg) 具有肾脏保护作用。

实施例 4

D901 对大鼠丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)

的影响。

TBA 显色法测定丙二醛，WST-8 法测定超氧化物歧化酶，可见光法测定过氧化氢酶，所有操作均按照试剂盒说明书测定。

表 3 实验 8 周后各组大鼠氧化应激水平的比较 (x±s)

组别	鼠数	MDA(nmol/mg prot)	SOD (U/mg prot)	CAT (U/mg prot)
正常组	6	0.67±0.16	9.62±1.66	57.90±6.95
糖尿病肾病组	6	1.62±0.32*	4.88±0.74*	40.36±3.78*
D901(10 mg/kg) 组	6	0.92±0.11 [#]	8.72±1.08 [#]	54.06±11.77 [#]
D901(20 mg/kg) 组	6	0.68±0.18 [#]	7.76±1.39 [#]	56.75±4.79 [#]
二甲双胍(20 mg/kg) 组	6	1.00±0.48 [#]	8.34±2.09	45.85±7.88 [#]
缬沙坦(20 mg/kg) 组	6	1.56±0.50	6.79±1.46	48.38±10.41

与正常组相比，*P<0.05;与糖尿病肾病组相比，[#]P<0.05。

由表 3 可见，糖尿病肾病大鼠肾脏 SOD、CAT 活性与正常组相比降低(P<0.05)，D901(10 mg/kg)、D901(20 mg/kg)、二甲双胍和缬沙坦均能不同程度的上调大鼠肾脏 SOD、CAT 的活性，且 D901(10 mg/kg)、D901(20 mg/kg)上调大鼠肾脏 CAT 的活性较二甲双胍和缬沙坦更显著(P<0.05);而糖尿病肾病组大鼠肾脏 MDA 含量较正常组相比显著升高(P<0.05)，D901(10 mg/kg)、D901(20 mg/kg)、二甲双胍和缬沙坦均能下调糖尿病大鼠肾脏 MDA 含量，尤其以 D901(10 mg/kg)和 D901(20 mg/kg)的作用更明显(P<0.05)，说明 D901(10 mg/kg)和 D901(20 mg/kg)均具有抗氧化应激的作用，从而减轻或延缓糖尿病肾病的发生发展，而且 D901(20 mg/kg)的作用明显强于 D901(10 mg/kg)。

实施例 5

预防视网膜病变：以 STZ 诱导的 2 型糖尿病 Wistar 大鼠为研究对象，设 D901 低剂量组（10 mg/kg）、D901 高剂量组（20 mg/kg）、二甲双胍组（20 mg/kg）、缬沙坦组（20 mg/kg）、模型组和正常组，每组 8-10 只大鼠，口服给药 8 周。视网膜病变情况如图 3 所示。

从图 3 可以看出，药物高剂量组（D901 20 mg/kg）未见视网膜病变，可见药物可以有效预防视网膜病变。

实施例 6

图 4 为不同治疗情况的油红染色的病理切片结果。

从图 4 可知：D901 对于糖尿病小鼠的肝脏油脂染色表明，D901 能明显调节脂

代谢。

图 5 为不同治疗情况的 HE 染色的病理切片结果。

从图 5 可以看出，糖尿病肾病大鼠的肾组织肾小球系膜轻度增生，显示 D901 减轻了糖尿病大鼠肾小球基底膜增厚，且有显示出一定的剂量依赖。与缬沙坦大鼠相比，D901 组对足细胞增多的改善作用明显优于缬沙坦组。

图 6 为不同治疗情况的 PASM 染色的病理切片结果。

与正常大鼠肾组织 PASM 染色相比，从图 6 可以观察到糖尿病肾病大鼠肾小球基底膜增厚，系膜区增宽，基质增多，Kimmelstiel-Wilson (K-W) 结节形成以及肾小球的纤维化，双胍组肾小球系膜中度增生，肾小囊内出现滴状病变，证实二甲双胍对肾组织的病变无明显的改善作用，而 D901 与缬沙坦相比，缬沙坦组肾间质出现嗜酸性粒细胞浸润情况较 D901 组更为严重，证实了 D901 的肾保护作用，且有一定的剂量依赖性。

实施例 7

脏器系数

脏器系数是毒理实验中常用的指标。心重体重比和肾重体重比可以反应药物对心脏和肾脏的作用情况。

图 7 为不同治疗情况的肾重体重比（左图）和心重体重比（右图）结果。

通过图 7 中各组大鼠的肾重体重比（KW/BW）可以看出，D901 能够降低糖尿病大鼠的肾重体重比，具有肾保护作用。心重体重比表明，D901 组的糖尿病大鼠比值低于模型组和二甲双胍组。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1、一种海兰地嗪或其药学上可接受的盐的用途，其特征在于，用于制备药物，所述药物用于预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症。

5 2、如权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述药物用于选自下组的一种或多种应用：

(a) 用于改善胰岛素耐受；

(b) 促进胰岛素分泌；

(c) 用于保护肾脏；

10 (d) 用于降低血清总胆固醇；

(e) 用于降低甘油三酯；

(f) 用于降低尿蛋白；

(g) 用于降低尿白蛋白比血清肌酐；

(h) 用于降低血尿素氮

15 (i) 用于上调肾脏 SOD 活性；

(j) 用于上调肾脏 CAT 活性；

(k) 用于下调肾脏 MDA 含量；

(l) 用于预防视网膜病变；

(m) 用于调节脂代谢。

20 3、如权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述药物包含：

组分 i：海兰地嗪或其药学上可接受的盐；和

组分 ii：药学上可接受的载体。

4、如权利要求 3 所述的用途，其特征在于，按所述药物的总重量计，海兰地嗪或其药学上可接受的盐的含量为 0.01-99wt%，较佳地 0.1-90 wt%，更佳地 1-80 wt%。

25 5、如权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述药学上可接受的盐为选自下组的海兰地嗪的盐：酸式盐、碱式盐、或其组合；

所述酸式盐为海兰地嗪与选自下组的酸形成的盐：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、

30 对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、没食子酸、脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨

酸、或其组合；

所述碱式盐为海兰地嗪与碱形成的选自下组的盐：碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、胺盐、或其组合。

6、如权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述糖尿病并发症选自下组：高血糖、
5 高血脂、高血压、糖尿病肾病、糖尿病性心肌病、糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病心血管病变、或其组合。

7、如权利要求 3 所述的用途，其特征在于，所述药物还包含：

组分 iii：非海兰地嗪或其药学上可接受的盐的第二种预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症的活性成分。

10 8、一种用于预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症的药物组合物，其特征在于，包含：

组分 i：预防和/或治疗有效量的海兰地嗪或其药学上可接受的盐；和

组分 ii：药学上可接受的载体。

9、如权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，所述药学上可接受的盐为海兰
15 地嗪的选自下组的盐：盐酸盐、氢溴酸盐、碳酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丁二酸盐、草酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、抗坏血酸盐、N-苯甲酰基甘氨酸盐、L-焦谷氨酸盐、L-脯氨酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、没食子酸盐、乳酸盐、乳清酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、甲基磺酸盐、苯磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、或
20 其组合。

10、如权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，所述药学上可接受的盐为海兰地嗪的选自下组的盐：盐酸盐、没食子酸盐、或其组合。

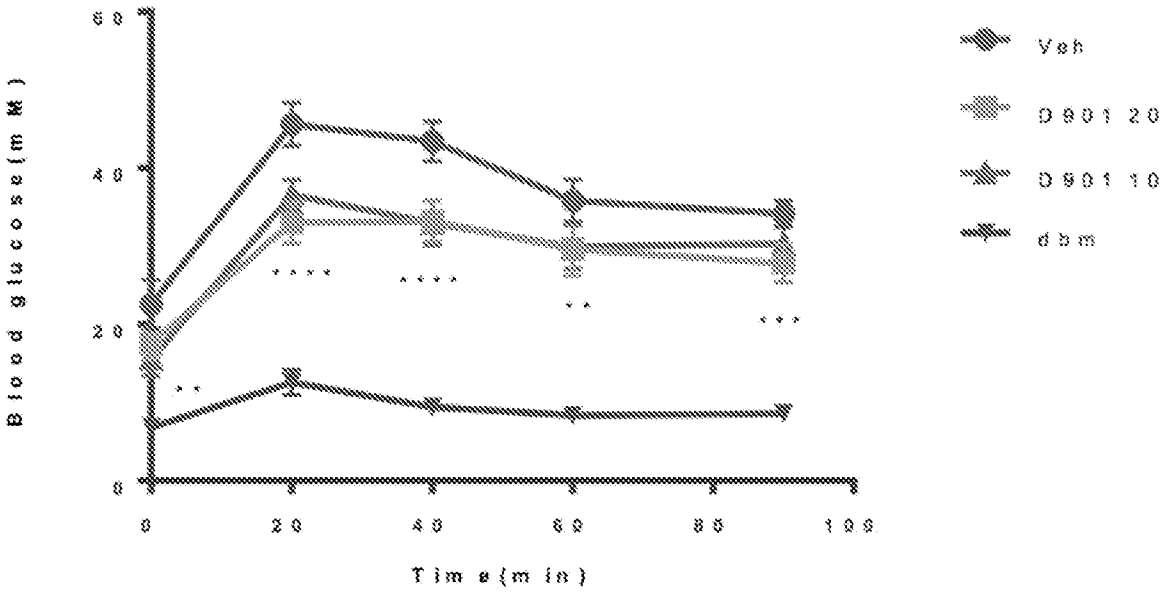


图 1

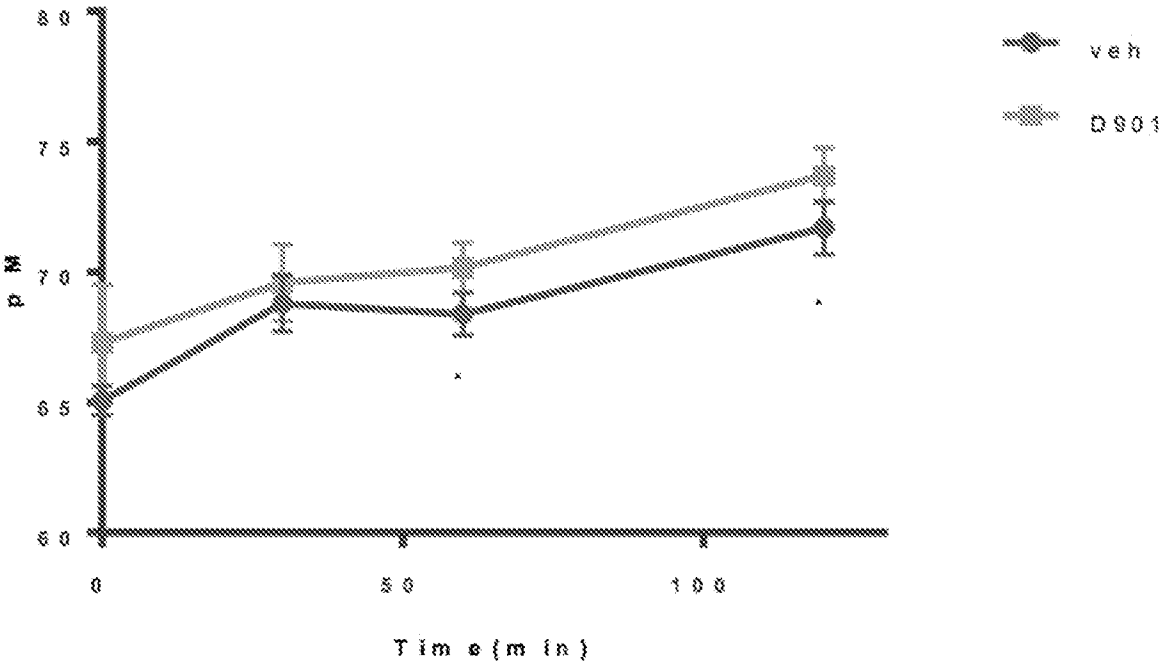


图 2

	编号	视网膜病变
D901低剂量 (10只)	D1	右眼
D901高剂量 (10只)	---	无
二甲双胍 (10只)	D5	右眼
缬沙坦 (10只)	AB6	右眼
模型 (9只)	C6	右眼
	AB8	右眼
	C7	左右眼

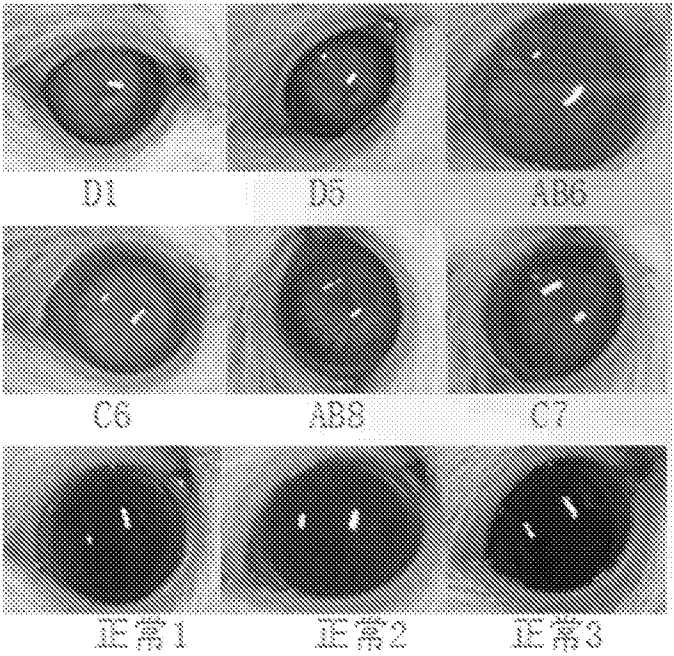


图 3

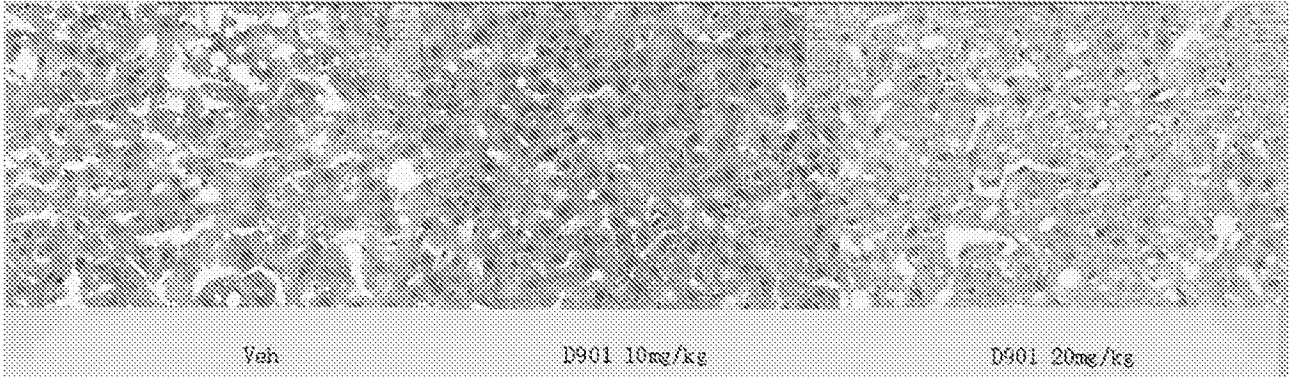


图 4

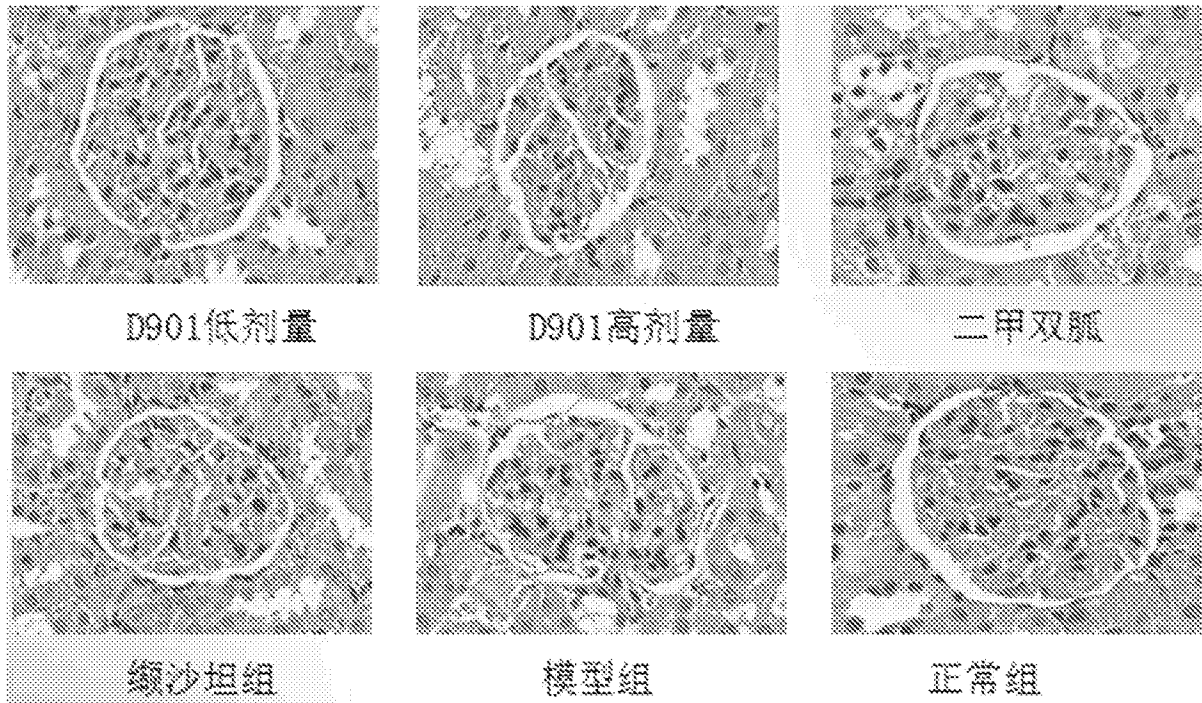


图 5

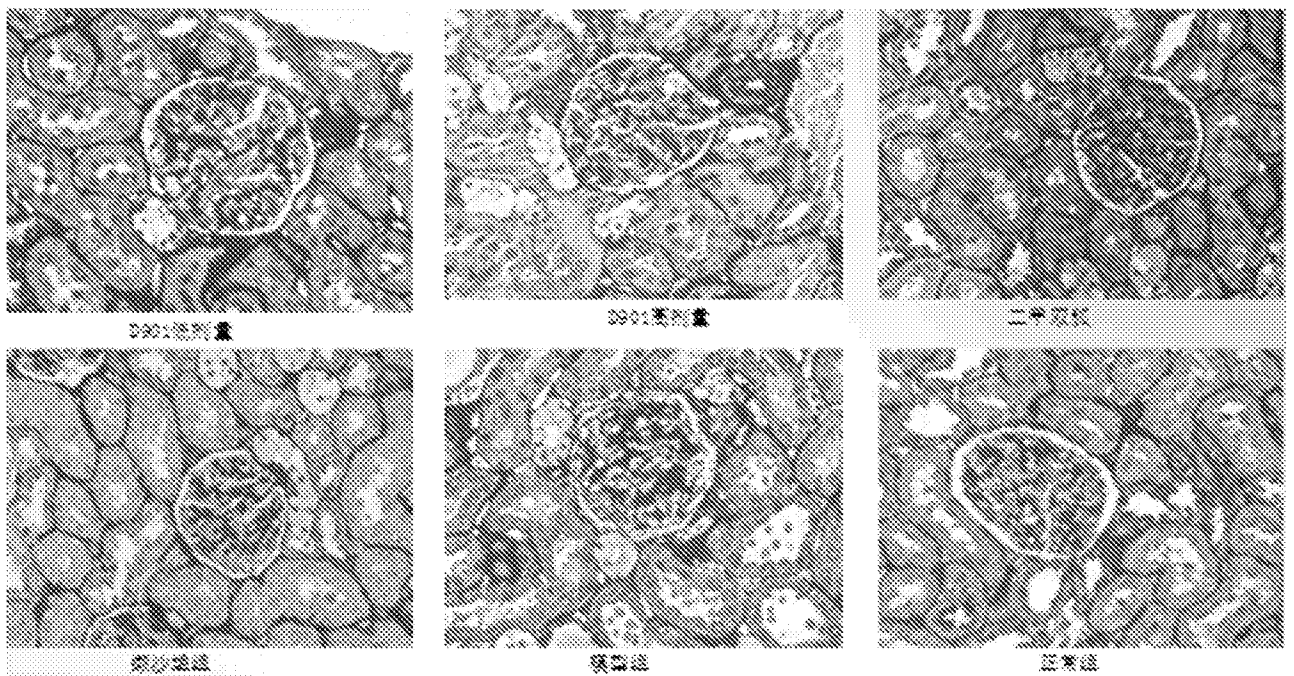


图 6

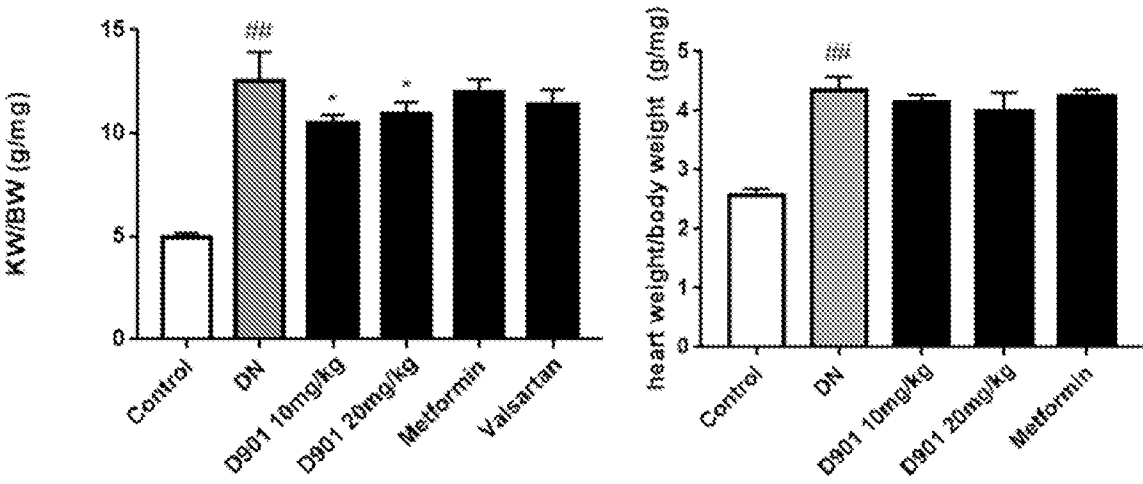


图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/110030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4725(2006.01)i; A61P 3/10(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)

CNABS, CNTXT, DWPL, USTXT, WOTXT, EPTXT, CNKI, Web of Science: 海兰地嗪, 粉防己碱, 金丝马尾连碱, 鹤氏唐松草碱, 鹤氏唐松草碱, 双苄基异喹啉生物碱, 糖尿病, 高血糖, 降血糖, hernandezine, heritandezine, D901, bisbenzyl, isoquinoline, alkaloid, diabetes, diabetic, blood, glucose, hyperglycemia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014275138 A1 (CBA PHARMA INC.) 18 September 2014 (2014-09-18) claim 2	1-10
X	CN 108403695 A (SHANGHAI WEIJING BIOMEDICINE TECHNOLOGY CO., LTD.) 17 August 2018 (2018-08-17) claim 6	8-10,
A	CN 104955330 A (CBA PHARMA INC) 30 September 2015 (2015-09-30) entire document	1-10
A	CN 105358149 A (CBA PHARMA INC) 24 February 2016 (2016-02-24) entire document	1-10
A	LIEBERMAN Irving et al. . "Prevention by Tetrandrine of Spontaneous Development of Diabetes Mellitus in BB Rats." <i>Diabetes</i> , Vol. 41, 31 May 1992 (1992-05-31), pp. 616-619	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

"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

06 November 2020

Date of mailing of the international search report

23 November 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/110030

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	张庆利 等 (ZHANG, Qingli et al.). "海兰地嗪对正常及肺动脉高压大鼠肺动脉平滑肌细胞延迟整流钾电流作用的比较 (Comparison of Effect of Hernandezine on the Delayed Rectifier Potassium Current of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell of Normal and Pulmonary Hypertensive Rats)" 中国药理学与毒理学杂志 (<i>CHINESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY</i>), Vol. 12, No. 3, 31 August 1998 (1998-08-31), pp. 235-236	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/110030

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2014275138	A1	18 September 2014	WO	2014150512	A1	25 September 2014
CN	108403695	A	17 August 2018	None			
CN	104955330	A	30 September 2015	KR	20150056586	A	26 May 2015
				EP	2895168	A4	31 August 2016
				CA	2884644	A1	20 March 2014
				US	9259420	B2	16 February 2016
				JP	2015531785	A	05 November 2015
				MX	2015003329	A	21 July 2016
				WO	2014043336	A2	20 March 2014
				US	2014135354	A1	15 May 2014
				WO	2014043336	A3	23 July 2015
				EP	2895168	A2	22 July 2015
CN	105358149	A	24 February 2016	US	2014275137	A1	18 September 2014
				US	9517234	B2	13 December 2016
				WO	2014149848	A1	25 September 2014
				US	2018298022	A1	18 October 2018
				EP	2968310	A1	20 January 2016
				US	10023584	B2	17 July 2018
				JP	2016512818	A	09 May 2016
				EP	2968310	A4	11 January 2017
				MX	2015013155	A	04 April 2016
				US	2017050975	A1	23 February 2017
				US	2017050976	A1	23 February 2017
				KR	20150142691	A	22 December 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/110030

A. 主题的分类

A61K 31/4725(2006.01)i; A61P 3/10(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))

CNABS, CNTXT, DWPI, USTXT, WOTXT, EPTXT, CNKI, Web of Science:海兰地嗪, 粉防己碱, 金丝马尾连碱, 鹤氏唐松草碱, 鹤氏唐松草碱, 双苄基异喹啉生物碱, 糖尿病, 高血糖, 降血糖, hernandezine, heritandezine, D901, bisbenzyl, isoquinoline, alkaloid, diabetes, diabetic, blood, glucose, hyperglycemia

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
X	US 2014275138 A1 (CBA PHARMA INC.) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 权利要求2	1-10
X	CN 108403695 A (上海维京生物医药科技有限公司) 2018年 8月 17日 (2018 - 08 - 17) 权利要求6	8-10
A	CN 104955330 A (CBA制药有限公司) 2015年 9月 30日 (2015 - 09 - 30) 全文	1-10
A	CN 105358149 A (CBA制药公司) 2016年 2月 24日 (2016 - 02 - 24) 全文	1-10
A	LIEBERMAN Irving等. "Prevention by Tetrandrine of Spontaneous Development of Diabetes Mellitus in BB Rats." DIABETES., 第41卷, 1992年 5月 31日 (1992 - 05 - 31), 第616-619页	1-10
A	张庆利等. "海兰地嗪对正常及肺动脉高压大鼠肺动脉平滑肌细胞延迟整流钾电流作用的比较." 中国药理学与毒理学杂志., 第12卷, 第3期, 1998年 8月 31日 (1998 - 08 - 31), 第235-236页	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

“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

2020年 11月 6日

国际检索报告邮寄日期

2020年 11月 23日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

金武

电话号码 86-(10)-53961850

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/110030

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)
US	2014275138	A1	2014年 9月 18日	WO	2014150512	A1	2014年 9月 25日
CN	108403695	A	2018年 8月 17日	无			
CN	104955330	A	2015年 9月 30日	KR	20150056586	A	2015年 5月 26日
				EP	2895168	A4	2016年 8月 31日
				CA	2884644	A1	2014年 3月 20日
				US	9259420	B2	2016年 2月 16日
				JP	2015531785	A	2015年 11月 5日
				MX	2015003329	A	2016年 7月 21日
				WO	2014043336	A2	2014年 3月 20日
				US	2014135354	A1	2014年 5月 15日
				WO	2014043336	A3	2015年 7月 23日
				EP	2895168	A2	2015年 7月 22日
CN	105358149	A	2016年 2月 24日	US	2014275137	A1	2014年 9月 18日
				US	9517234	B2	2016年 12月 13日
				WO	2014149848	A1	2014年 9月 25日
				US	2018298022	A1	2018年 10月 18日
				EP	2968310	A1	2016年 1月 20日
				US	10023584	B2	2018年 7月 17日
				JP	2016512818	A	2016年 5月 9日
				EP	2968310	A4	2017年 1月 11日
				MX	2015013155	A	2016年 4月 4日
				US	2017050975	A1	2017年 2月 23日
				US	2017050976	A1	2017年 2月 23日
				KR	20150142691	A	2015年 12月 22日