(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 6 月 29 日 (29.06.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/115294 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 36/736 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/139878

(22) 国际申请日: 2021 年 12 月 21 日 (21.12.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111551308.1 2021年12月20日 (20.12.2021) CN

(71) 申请人: 中山大学 (SUN YAT-SEN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国广东省广州市海珠区新港西路135号, Guangdong 510275 (CN)。

(72) 发明人: 吴灏 (WU, Hao); 中国广东省广州市海珠区新港西路135号中山大学生命科学院, Guangdong 510275 (CN)。 张伟健 (ZHANG, Weijian); 中国广东省广州市海珠区新港西路135号中山大学生命科学院, Guangdong 510275 (CN)。 苏薇薇 (SU, Weiwei); 中国广东省广州市海珠区新港西路135号中山大学生命科学院, Guangdong 510275 (CN)。 王永刚 (WANG, Yonggang); 中国广东省广州市海珠区新港西路135号中山大学生命科学院, Guangdong 510275 (CN)。 姚宏亮 (YAO, Hongliang); 中国广东省广州市海珠区新港西路135号中山大学生命科学院, Guangdong 510275 (CN)。

(74) 代理人: 广东合拓律师事务所 (GUANGDONG HETUO LAW FIRM); 中国广东省广州天河区天河北路183号大都会广场8层811号房, Guangdong 510275 (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, 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, 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))。

(54) **Title:** USE OF NAOXINTONG PREPARATION IN PREPARATION OF DRUG FOR TREATING NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

(54) 发明名称: 脑心通制剂在制备治疗非酒精性脂肪肝药物中的应用

(57) **Abstract:** The pharmaceutical use of a Naoxintong preparation, and in particular disclosed is the use in the preparation of a drug for treating non-alcoholic fatty liver disease. Experiments prove that the Naoxintong preparation can significantly reduce the weight, liver weight/weight index and liver lipid deposition of a model animal with non-alcoholic fatty liver, significantly improve liver function indexes, comprising glutamic-oxalacetic transaminase (AST) and glutamic-pyruvic transaminase (ALT), further significantly reduce the in vivo level of triglycerides (TG), cholesterol (TC) and low-density lipoproteins (LDL-C), has a remarkable effect in terms of treating non-alcoholic fatty liver, and further expands the medicinal range thereof.

(57) 摘要: 一种脑心通制剂的药物用途，尤其是在制备治疗非酒精性脂肪肝药物中的应用。经实验证明，脑心通制剂能显著降低非酒精性脂肪肝模型动物的体重、肝重/体重指数、肝脏脂质沉积，显著改善肝功能指标，包括谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT），同时显著降低体内血清甘油三酯（TG）、胆固醇（TC）和低密度脂蛋白（LDL-C）水平，对于治疗非酒精性脂肪肝具有显著的效果，进一步拓展了脑心通制剂的药用范围。

WO 2023/115294 A1

脑心通制剂在制备治疗非酒精性脂肪肝药物中的应用

技术领域

本发明涉及脑心通制剂的药物新用途，尤其是在制备治疗非酒精性脂肪肝药物中的应用。

背景技术

非酒精性脂肪性肝病（Non-alcoholic Fatty Liver Disease， NAFLD）是指排除酒精和其他肝损伤因素所导致的，以肝细胞内脂肪过度沉积为关键病理特征的临床慢性肝病，包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌。目前，伴随全球人口肥胖率的增长， NAFLD 全球发病率高达 18-30%，并伴随心脑血管疾病、二型糖尿病等并发症的风险逐年上升，严重威胁人类健康。同时，NAFLD 的发病机制复杂，存在多致病因素，对患者的生活质量和预期寿命产生严重影响。

目前，现代医学多以运动、减肥等作为 NAFLD 的主要治疗手段，化学药物如降脂、降血糖药物等，需长期服用，容易出现肝肾损伤等不良反应，临床应用受到限制。而中药复方具有多途径、多靶点的药理效应，副作用少，已经成为脂肪肝防治研究的一种重要策略。

脑心通制剂是在古方补阳还五汤的基础上加虫类药发展而来的，是由黄芪、赤芍、丹参、当归、川芎、桃仁、红花、制乳香、制没药、鸡血藤、牛藤、桂枝、桑枝、地龙、全蝎和水蛭等 16 味药材组成的复方中成药制剂，具有益气活血，化瘀通络的功效。临床治疗上，主要用于治疗各种心脑血管疾病，如中风和冠心病等，主要是通过抗凝溶栓、保护血管内皮、稳定和消退动脉粥样硬化、保护神经细胞以及防止缺血再灌注损伤等方面起到治疗作用。脑心通制剂的胶囊剂自 1993 年上市后，临床用药效果显著，带来了很大的社会效益和经济效益。

发明内容

本发明的目的是公开一种脑心通制剂新的药物用途，具体涉及脑心通制剂在治疗非酒精性脂肪肝中的应用。

并进一步公开脑心通制剂在以下方面的药物应用：

脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体肝脏内脂质沉积药物中的应用。

脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体血清肝功能指标 AST 和 ALT 水平药物中的应用。

脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体体重药物中的应用。

脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体血清甘油三脂水平药物中的应用。

脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体血清胆固醇水平药物中的应用。

脑心通制剂在制备用于降低非酒精性脂肪肝患病机体血清低密度脂蛋白水平药物中的应用。

经实验证明，脑心通制剂能显著降低非酒精性脂肪肝模型动物的体重、肝重/体重指数，肝脏脂质沉积，显著改善肝功能指标，包括谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT），同时显著降低体内血清甘油三脂（TG）、胆固醇（TC）和低密度脂蛋白（LDL-C）水平，对于治疗非酒精性脂肪肝具有显著的效果。进一步拓展了脑心通制剂的药用范围。

附图说明

图 1 是各组小鼠肝脏 H&E 染色和油红 O 染色情况 ；

图 2 是各组小鼠肝脏油红 O 染色量化结果脂滴面积百分比统计结果柱状图 ；

图 3 是本发明实施例高脂饲喂 $APOE^{-/-}$小鼠血清谷草转氨酶（AST）含量的实验结果柱状图 ；

图 4 是本发明实施例高脂饲喂 $APOE^{-/-}$小鼠血清谷丙转氨酶（ALT）含量的实验结果柱状图 ；

图 5 是本发明实施例高脂饲喂 $APOE^{-/-}$小鼠体重的实验结果折线图 ；

图 6 是本发明实施例高脂饲喂 $APOE^{-/-}$小鼠肝脏/体重指数的实验结果柱状图 ；

图 7 是本发明实施例高脂饲喂 $APOE^{-/-}$小鼠血清甘油三酯(TG)含量实验结果柱状图 ；

图 8 是本发明实施例高脂饲喂 $APOE^{-/-}$小鼠血清胆固醇(TC)含量的实验结果柱状图 ；

图 9 是本发明实施例高脂饲喂 $APOE^{-/-}$小鼠血清低密度脂蛋白（LDL-C）含量的实验结果柱状图。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步说明。

实施例 1 体内动物模型实验

1. 实验材料

1.1 受试药物：脑心通胶囊（NXT）

1.2 对照药物：阿托伐他汀（ATO）

1.3 高脂饲料：含 21% 脂肪和 1.5%胆固醇

2. 实验动物

$APOE^{-/-}$小鼠 45 只，SPF 级，雄性，体重 20～25 g，C57BL/6J 小鼠 15 只，SPF 级，雄

性，体重 20～25 g，实验动物质量合格证号: SCXK（粤）2018-0002 由广东省医学实验动物中心提供。

3. 实验方法

本发明采用 APOE$^{-/-}$小鼠给予高脂饲料 24 周的方法建立非酒精性脂肪肝动物模型，通过灌胃给予脑心通胶囊方式验证其疗效。

高脂饲料诱导的脂肪肝被公认为是 NAFLD 的经典模型之一，长期喂食高脂饲料的啮齿类动物将自然进展为肝脏脂肪变性，APOE$^{-/-}$小鼠是通过同源重组技术制备的具有 3 号外显子纯合缺失的小鼠，高脂饲喂能表现出较普通啮齿类动物更为严重的高血脂症状和器官的脂肪堆积。

具体过程: 动物适应环境一周后，将 APOE$^{-/-}$小鼠随机分为 3 组，分别为模型对照组、阿托伐他汀组（10 mg/kg）、脑心通胶囊组（624 mg/kg），每组 15 只，每天给予高脂饲料喂养并进行相应药物的灌胃给药。C57BL/6J 小鼠每天给予正常饲料为空白对照组，灌胃给予同体积生理盐水。连续高脂饲喂并给药 24 周，每隔 2 周称重一次，给药结束当天，禁食 12h，次晨以 1 %戊巴比妥钠、50 mg/kg、体积 50 μL/10 g 腹腔注射麻醉小鼠，并进行眼眶采血，采用普通采血管收集血液样品，3000rpm 离心 10min，取血清进行脂质代谢（TC、TG、LDL-C）， 肝功能（AST、ALT）检测，上述生化指标检测操作均严格按照各类试剂盒（南京建成生物工程研究所）使用说明书进行。取血后，立即对动物进行解剖，取出各组小鼠肝脏组织，进行肝湿重称量，部分肝脏组织浸泡于 4%多聚甲醇固定，制作石蜡切片，进行苏木精-伊红染色（Hematoxylin-eosin, HE）染色，在光学显微镜下进行观察。部分肝脏组织直接进行 OCT 包埋，制作冰冻切片，用于油红 O 染色。

数据处理：各组结果分别以平均值 ± 标准差（Mean±SD）表示，各组数据的比较采用 SPSS 21.0 进行单因子方差分析（One-Way ANOVA），$P<0.05$ 为显著性差异，$P<0.01$ 为非常显著性差异。

4. 实验结果：

4.1 脑心通胶囊对高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪肝病理改变的影响。

对实验小鼠肝脏进行 HE 染色和油红 O 染色以观察肝脏形态改变以及脂质沉积情况。由图 1 可知，HE 染色结果显示：正常对照组小鼠的肝索结构清晰，肝细胞排列紧密，组织未见明显脂肪变性，坏死、炎症等病理改变。模型对照组小鼠广泛见肝细胞重度脂肪变性，细胞肿胀，胞浆充满圆形空泡（黑色箭头），小叶可见多处炎性细胞小灶性浸润（红色箭头），汇管区卵圆形细胞增生（黄色箭头）。阿托发他汀组与脑心通胶囊组肝细

胞气球样变性程度、脂肪变性面积以及炎症程度明显减轻。与肝脏 HE 染色结果一致，油红 O 染色结果表明：与空白组相比，高脂饲喂小鼠肝细胞内红色脂滴阳性面积明显升高，脂滴面积百分比明显升高，表明模型组小鼠的肝脏脂质沉积显著加重，而脑心通胶囊给药组肝细胞脂滴红色阳性面积明显减少，脂滴面积百分比明显降低（见图 2），表明脑心通胶囊显著抑制肝脏脂质沉积。上述病理切片结果均表明脑心通胶囊对非酒精性脂肪肝的损伤具有显著的保护作用。

4.2 脑心通胶囊给药对高脂饮食诱导的小鼠肝脏损伤的影响

NAFLD 的特征之一是肝脏损伤。谷丙转氨酶(alanine aminotransferase，ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase，AST)是反映肝细胞损伤的酶，ALT 主要存在于肝细胞浆中，AST 主要存在于肝细胞浆的线粒体中。当肝细胞出现损伤或坏死时，ALT 以及 AST 活力会显著升高。我们对实验小鼠血清中 ALT、AST 进行了检测。结果表明：与空白组相比，模型组小鼠血清 ALT 和 AST 活力显著性上升，而脑心通胶囊给药显著抑制 ALT 和 AST 活力的升高（见图 3，图 4），说明脑心通胶囊能够减轻高脂饮食诱导的肝损伤，具有显著的肝脏保护作用。

4.3 脑心通胶囊给药对高脂饮食诱导的小鼠体重的影响。

结果见图 5，表明：与空白组相比，模型组小鼠体重显著上升，脑心通胶囊给药能够显著抑制高脂饮食诱导小鼠体重的上升。

4.4 脑心通胶囊给药对高脂饮食诱导的小鼠肝重/体重系数的影响

结果见图 6，表明：与空白组相比，模型组小鼠肝重/体重系数显著增大，脑心通胶囊给药能够显著降低肝重/体重系数。

4.5 脑心通胶囊给药对高脂饮食诱导的小鼠血脂水平的影响

结果见图 7、图 8 和图 9，表明：与空白组相比，模型组小鼠血清中 TG、TC 和 LDL-C 水平显著上升，而脑心通胶囊给药能够显著降低 TG、TC 和 LDL-C 水平，说明脑心通胶囊对高脂饮食诱导的小鼠血脂紊乱有显著的改善作用。

权利要求书

1. 脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体肝脏内脂质沉积药物中的应用。

2. 脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体血清肝功能指标AST和ALT水平药物中的应用。

3. 脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体体重药物中的应用。

4. 脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体血清甘油三脂水平药物中的应用。

5. 脑心通制剂在制备降低非酒精性脂肪肝患病机体血清胆固醇水平药物中的应用。

6. 脑心通制剂在制备用于降低非酒精性脂肪肝患病机体血清低密度脂蛋白水平药物中的应用。

7.脑心通制剂在制备治疗非酒精性脂肪肝药物中的应用。

8.如权利要求1到7任一权利要求所述的应用，其特征在于所述的脑心通制剂是脑心通胶囊。

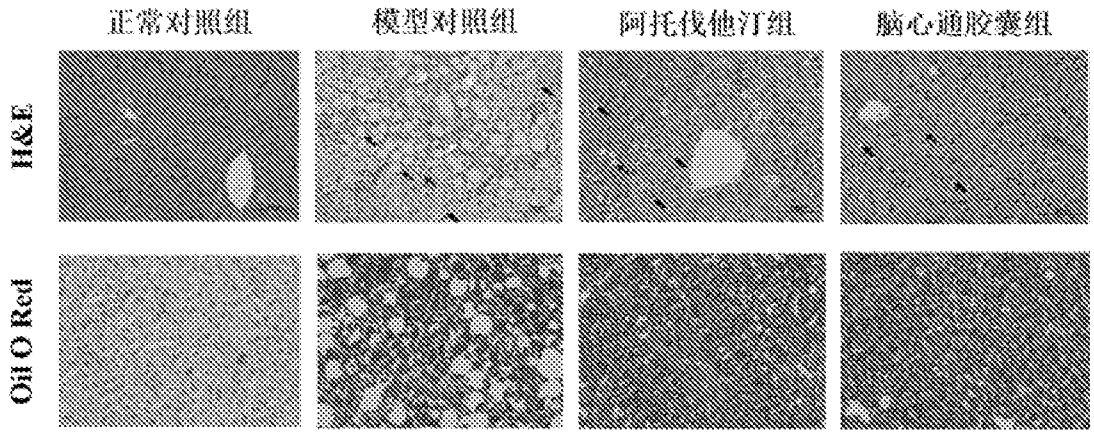

正常对照组
模型对照组
阿托伐他汀组
脑心通胶囊组
H&E
Oil O Red

图 1

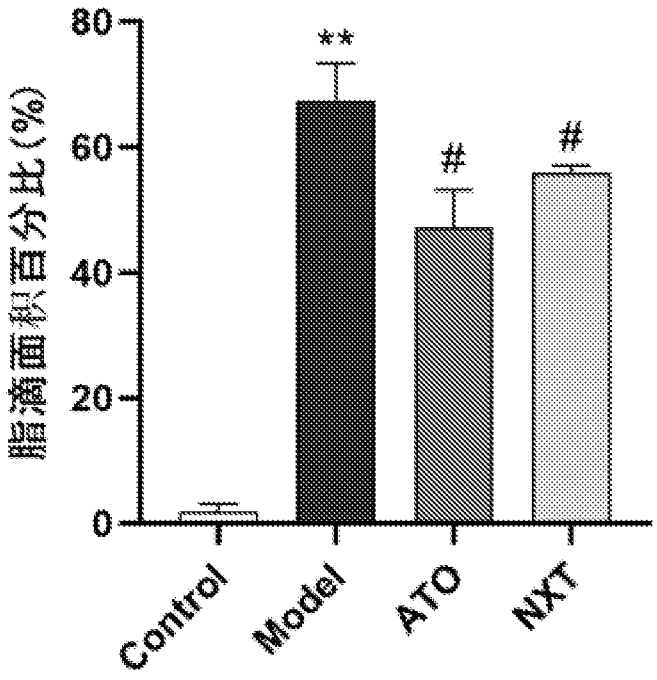

脂滴面积百分比(%)
80
60
40
20
0
**
#
#
Control
Model
ATO
NXT

图 2

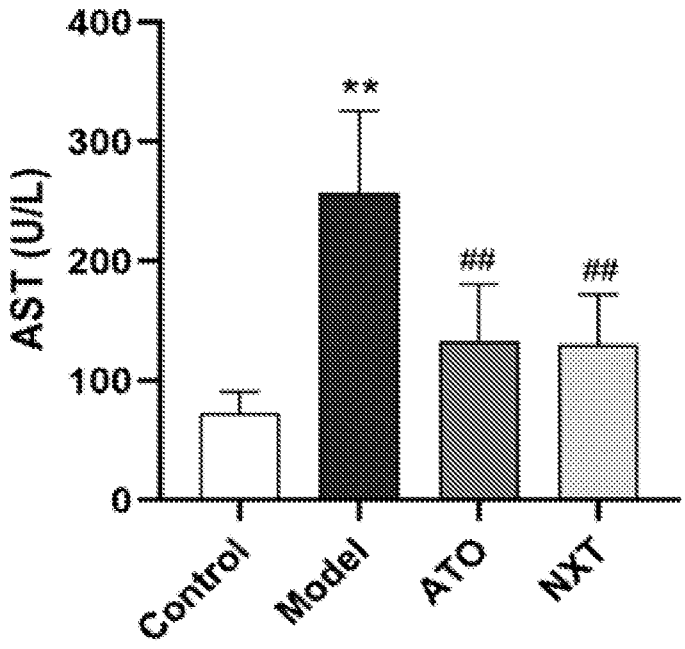

400
300
200
100
0
AST (U/L)
**
##
##
Control
Model
ATO
NXT

图 3

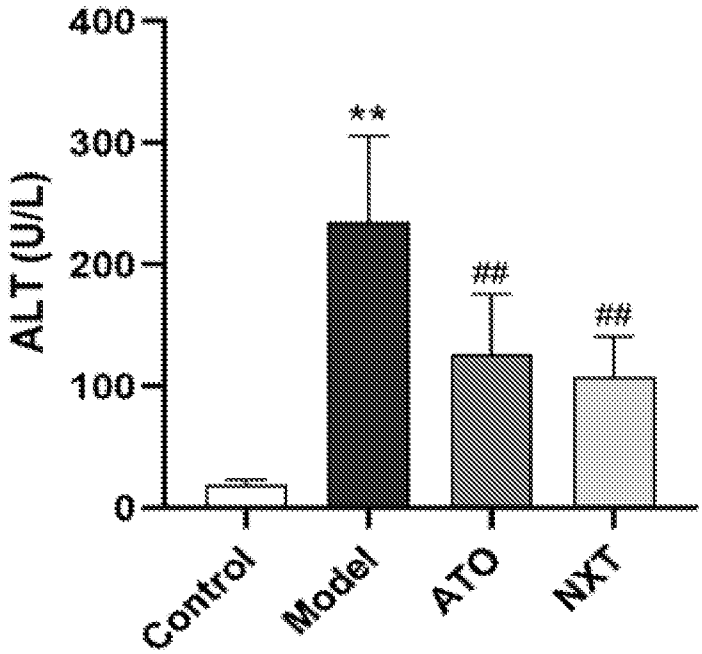

400
300
200
100
0
ALT (U/L)
**
##
##
Control
Model
ATO
NXT

图 4

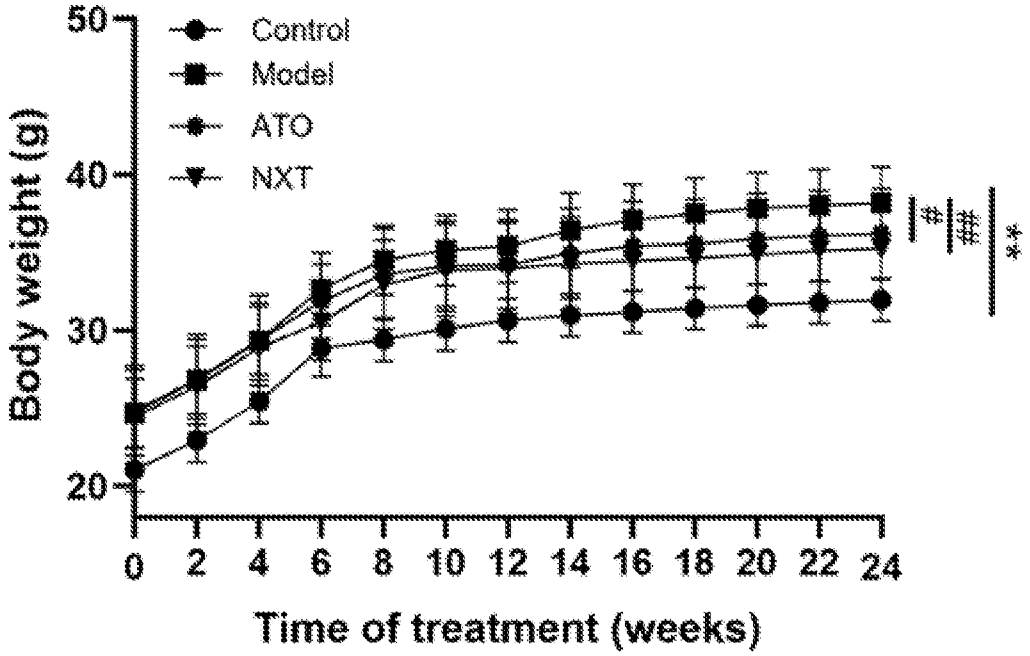

Control
Model
ATO
NXT
Body weight (g)
50
40
30
20
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Time of treatment (weeks)
#
##
**

图 5

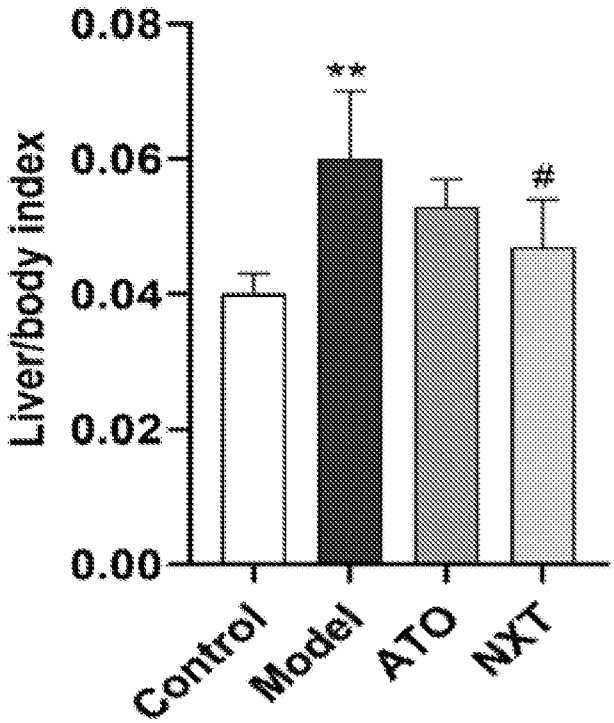

Liver/body index
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
**
#
Control
Model
ATO
NXT

图 6

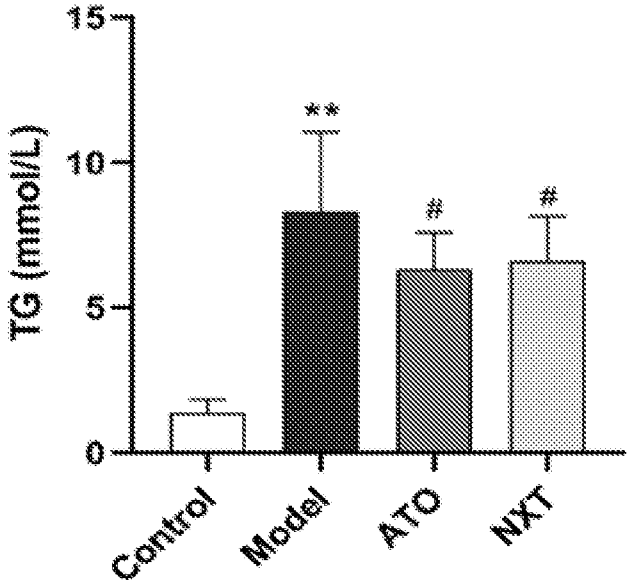

TG (mmol/L)
15
10
5
0
**
#
#
Control
Model
ATO
NXT

图 7

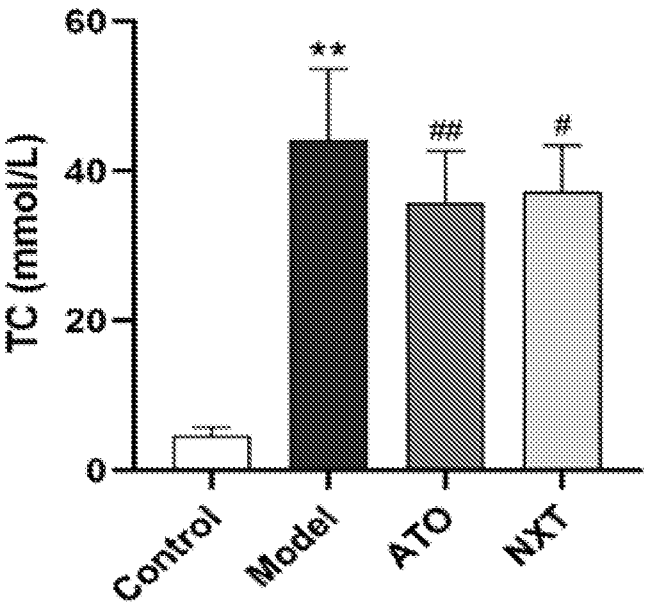

TC (mmol/L)
60
40
20
0
**
##
#
Control
Model
ATO
NXT

图 8

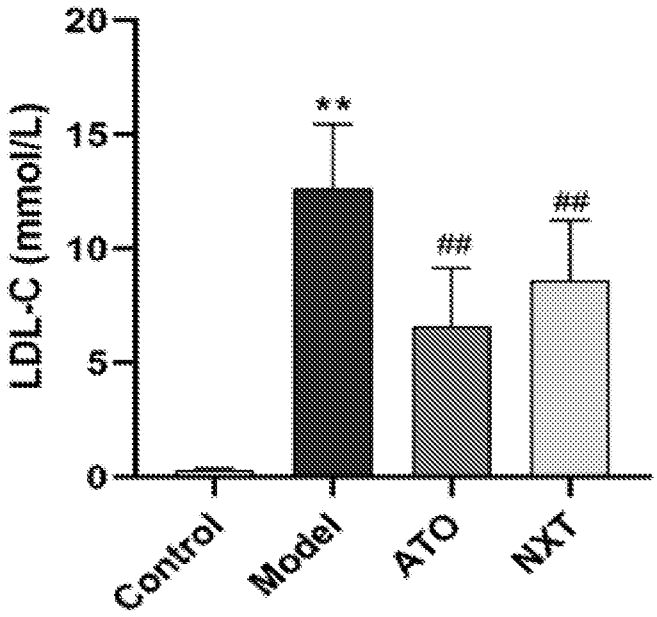


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/139878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/736(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/04(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, DWPI, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, CJFD, CNKI: 读秀搜索, 脑心通, 脂肪肝, 脂质沉积, 谷草转氨酶, 谷丙转氨酶, 体重, 甘油三酯, 胆固醇, 低密度脂蛋白, Naoxintong, fatty liver, lipid deposition, AST, ALT, weight, TG, TC, LDL-C

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	杨鸣 (YANG, Ming). "脑心通胶囊治疗脂肪肝40例观察 (Non-official translation: Observation on 40 Cases of Fatty Liver Treated by Naoxintong Capsule)" *中国医药指南 (Guide of China Medicine),* Vol. 9, No. 17, 30 June 2011 (2011-06-30), pp. 134-135	4-5, 7-8
Y	杨鸣 (YANG, Ming). "脑心通胶囊治疗脂肪肝40例观察 (Non-official translation: Observation on 40 Cases of Fatty Liver Treated by Naoxintong Capsule)" *中国医药指南 (Guide of China Medicine),* Vol. 9, No. 17, 30 June 2011 (2011-06-30), pp. 134-135	1-3, 6
Y	吴福明 (WU, Fuming). "步长脑心通治疗代谢性疾病内皮损伤临床观察 (Non-official translation: Clinical Observation on Buchang Naoxintong in Treating Endothelial Injury in Metabolic Diseases)" *浙江中西医结合杂志 (Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine),* Vol. 17, No. 12, 31 December 2007 (2007-12-31), pp. 757-758	1, 6

☑ 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	Date of mailing of the international search report
27 April 2022	**28 June 2022**
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/CN2021/139878

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	钟莹 (ZHONG, Ying). "脑心通联合立普妥治疗高脂血症合并脂肪肝40例 (Non-official translation: Naoxintong Combined with Lipitor in the Treatment of 40 Cases of Hyperlipidemia Complicated with Fatty Liver)" *浙江中医杂志 (Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine),* Vol. 52, No. 12, 31 December 2017 (2017-12-31), p. 927	2, 6
Y	王建勤等 (WANG, Jianqin et al.). "脑心通治疗代谢综合征的临床观察 (Non-official translation: Clinical Observation of Naoxintong in Treating Metabolic Syndrome)" *中西医结合心脑血管病杂志 (Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/ Cerebrovascular Disease),* Vol. 1, No. 9, 30 September 2003 (2003-09-30), pp. 546-547	3
Y	王岩等 (WANG, Yan et al.). "步长脑心通胶囊调脂作用的临床观察 (Non-officil tranlation: Clinical Observation on Lipid-regulating Effect of Buchang Naoxintong Capsule)" *实用心脑肺血管病杂志 (Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease),* Vol. 20, No. 3, 31 March 2012 (2012-03-31), p. 510	6
A	CN 1406609 A (ZHAO BUCHANG) 02 April 2003 (2003-04-02) entire document	1-8
A	CN 1615958 A (UCHANG HEDICINE SCIENCE AND TECHNOLGY DEVELOPMENT CO., LTD., XIANYANG) 18 May 2005 (2005-05-18) entire document	1-8
A	谭慧玲等 (TAN, Huiling et al.). "步长脑心通胶囊治疗高脂血症152例疗效观察 (Non-official translation: Observation on Therapeutic Effect of Buchang Naoxintong Capsules in Treating 152 Cases of Hyperlipidemia)" *中外医学研究 (Chinese and Foreign Medical Research),* Vol. 10, No. 10, 30 April 2012 (2012-04-30), pp. 117-118	1-8,
A	李洪璠等 (LI, Hongfan et al.). "脑心通胶囊治疗高脂血症87例 (Non-official translation: 87 Cases of Hyperlipidemia Treated by Naoxintong Capsule)" *中医杂志 (Journal of Traditional Chinese Medicine),* Vol. 54, No. 20, 31 October 2013 (2013-10-31), pp. 1783-1784	1-8,
A	吕英 (LYU, Ying). "脑心通胶囊治疗高脂血症92例 (Non-official translation: 92 Cases of Hyperlipidemia Treated by Naoxintong Capsule)" *浙江中医杂志 (Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine),* Vol. 44, No. 2, 28 February 2009 (2009-02-28), p. 147	1-8,

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/139878

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 1406609 A	02 April 2003	CN 12322266 C	21 December 2005
CN 1615958 A	18 May 2005	CN 1314417 C	09 May 2007

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/139878

A. 主题的分类

A61K 36/736(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 3/06(2006.01)i; A61P 3/04(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, DWPI, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, CJFD, CNKI,读秀搜索，脑心通，脂肪肝，脂质沉积，谷草转氨酶，谷丙转氨酶，体重，甘油三酯，胆固醇，低密度脂蛋白，Naoxintong, fatty liver, lipid deposition, AST, ALT, weight, TG, TC, LDL-C

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	杨鸣. "脑心通胶囊治疗脂肪肝40例观察" 《中国医药指南》, 第9卷，第17期，2011年6月30日 (2011 - 06 - 30), 第134-135页	4-5，7-8
Y	杨鸣. "脑心通胶囊治疗脂肪肝40例观察" 《中国医药指南》, 第9卷，第17期，2011年6月30日 (2011 - 06 - 30), 第134-135页	1-3，6
Y	吴福明. "步长脑心通治疗代谢性疾病内皮损伤临床观察" 《浙江中西医结合杂志》, 第17卷，第12期，2007年12月31日 (2007 - 12 - 31), 第757-758页	1，6
Y	钟莹. "脑心通联合立普妥治疗高脂血症合并脂肪肝40例" 《浙江中医杂志》, 第52卷，第12期，2017年12月31日 (2017 - 12 - 31), 第927页	2，6
Y	王建勤等. "脑心通治疗代谢综合征的临床观察" 《中西医结合心脑血管病杂志》, 第1卷，第9期，2003年9月30日 (2003 - 09 - 30), 第546-547页	3

☑ 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	国际检索报告邮寄日期
2022年4月27日	2022年6月28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	受权官员 吕茂平 电话号码 86-(010)-53961901

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/139878

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	王岩等. "步长脑心通胶囊调脂作用的临床观察" 《实用心脑肺血管病杂志》, 第20卷, 第3期, 2012年3月31日 (2012 - 03 - 31), 第510页	6
A	CN 1406609 A (赵步长) 2003年4月2日 (2003 - 04 - 02) 全文	1-8
A	CN 1615958 A (咸阳步长医药科技发展有限公司) 2005年5月18日 (2005 - 05 - 18) 全文	1-8
A	谭慧玲等. "步长脑心通胶囊治疗高脂血症152例疗效观察" 《中外医学研究》, 第10卷, 第10期, 2012年4月30日 (2012 - 04 - 30), 第117-118页	1-8
A	李洪璠等. "脑心通胶囊治疗高脂血症87例" 《中医杂志》, 第54卷, 第20期, 2013年10月31日 (2013 - 10 - 31), 第1783-1784页	1-8
A	吕英. "脑心通胶囊治疗高脂血症92例" 《浙江中医杂志》, 第44卷, 第2期, 2009年2月28日 (2009 - 02 - 28), 第147页	1-8

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/139878

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	1406609	A	2003年4月2日	CN	12322266	C	2005年12月21日
CN	1615958	A	2005年5月18日	CN	1314417	C	2007年5月9日