



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I725317 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：107121756

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/7048(2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*(71)申請人：馬來西亞商科鼎國際有限公司(馬來西亞) BIOALPHA INTERNATIONAL SDN.
BHD. (MY)

馬來西亞

(72)發明人：林郁進 LIN, YU-CHIN (TW)；張靜雯 CHANG, CHING-WEN (TW)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

(56)參考文獻：

CN 103766901A

Yang T et al., "Hypolipidemic effects of andrographolide and neoandrographolide in mice and rats", *Phytotherapy Research*, Vol. 27, P.618-623, 2012/06/29Subramanian R et al., "Effect of Andrographolide and Ethanol Extract of *Andrographis paniculata* on Liver Glycolytic, Gluconeogenic, and Lipogenic Enzymes in a Type 2 Diabetic Rat Model", *Pharmaceutical Biology*, Vol.46, No.11, P.772-780, 2008, 2009/01/05

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：9 共 34 頁

(54)名稱

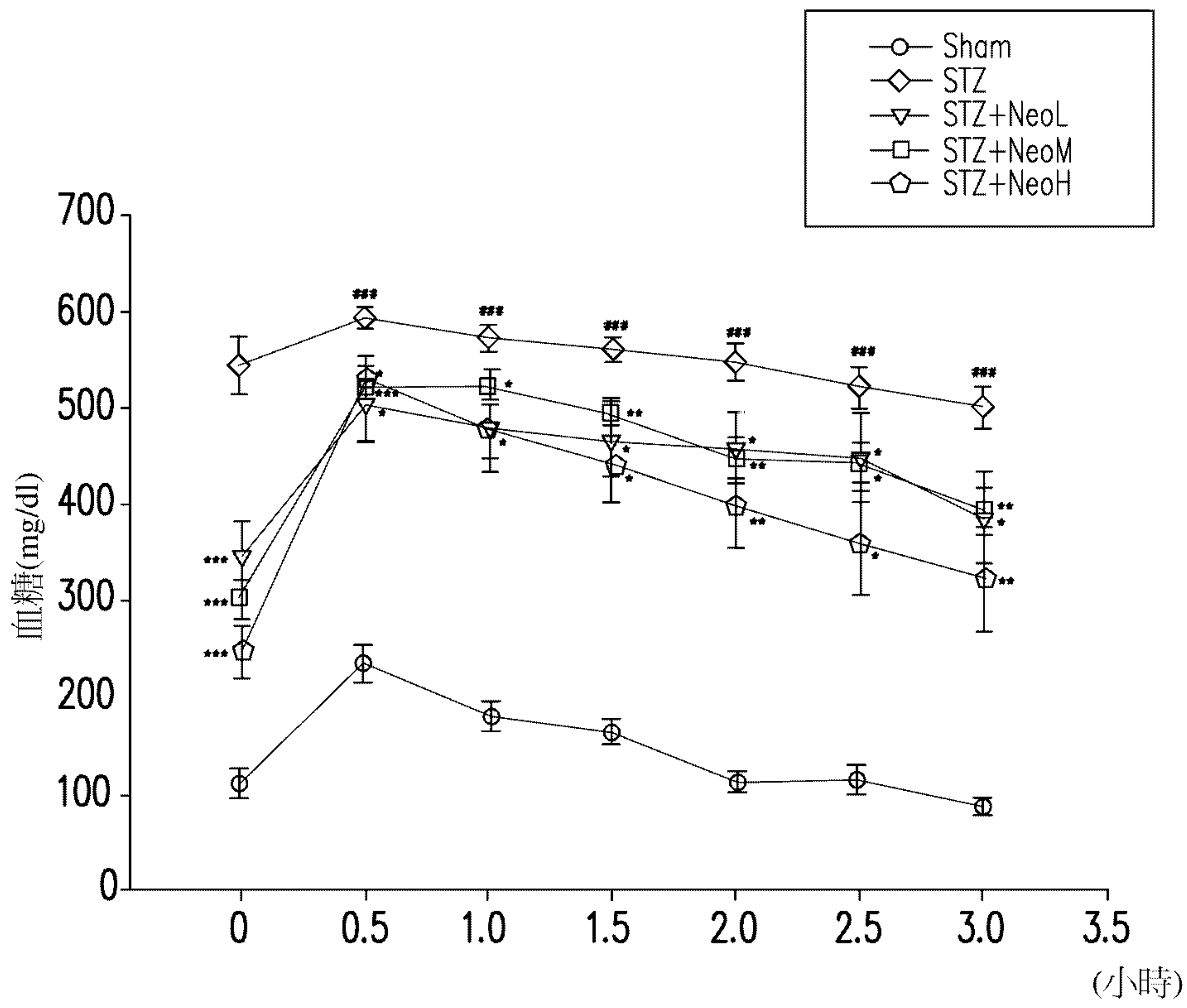
新穿心蓮內酯之組成物用於血糖調降之應用

(57)摘要

本發明提供新穿心蓮內酯在製備可調降血糖組成物的用途。所述新穿心蓮內酯為所述組成物中的活性成分。

The present invention provides the use of Neoandrographolide in preparing a composition for lowering blood sugar. Neoandrographolide is the active component in the composition.

指定代表圖：



符號簡單說明：

Sham . . . 空白組

STZ . . . 誘導處理組

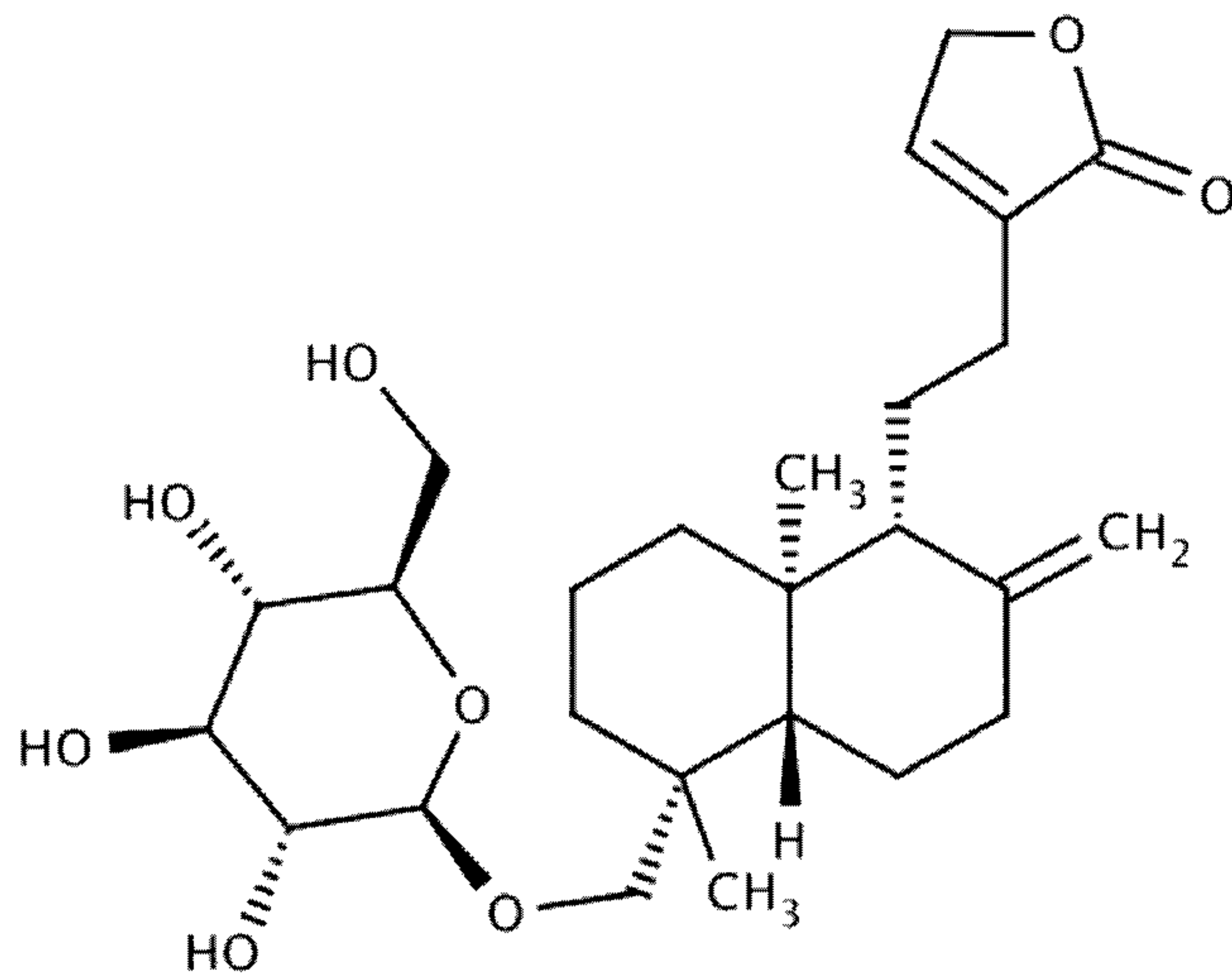
NeoL . . . 新穿心蓮內酯低劑量組

NeoM . . . 新穿心蓮內酯中劑量組

NeoH . . . 新穿心蓮內酯高劑量組

【圖2】

特徵化學式：





I725317

【發明摘要】

【中文發明名稱】

新穿心蓮內酯之組成物用於血糖調降之應用

【英文發明名稱】

USE OF COMPOSITION OF NEOANDROGRAPHOLIDE IN
LOWERING BLOOD SUGAR

【中文】 本發明提供新穿心蓮內酯在製備可調降血糖組成物的用途。所述新穿心蓮內酯為所述組成物中的活性成分。

【英文】 The present invention provides the use of Neoandrographolide in preparing a composition for lowering blood sugar. Neoandrographolide is the active component in the composition.

【指定代表圖】 圖2。

【代表圖之符號簡單說明】

Sham：空白組

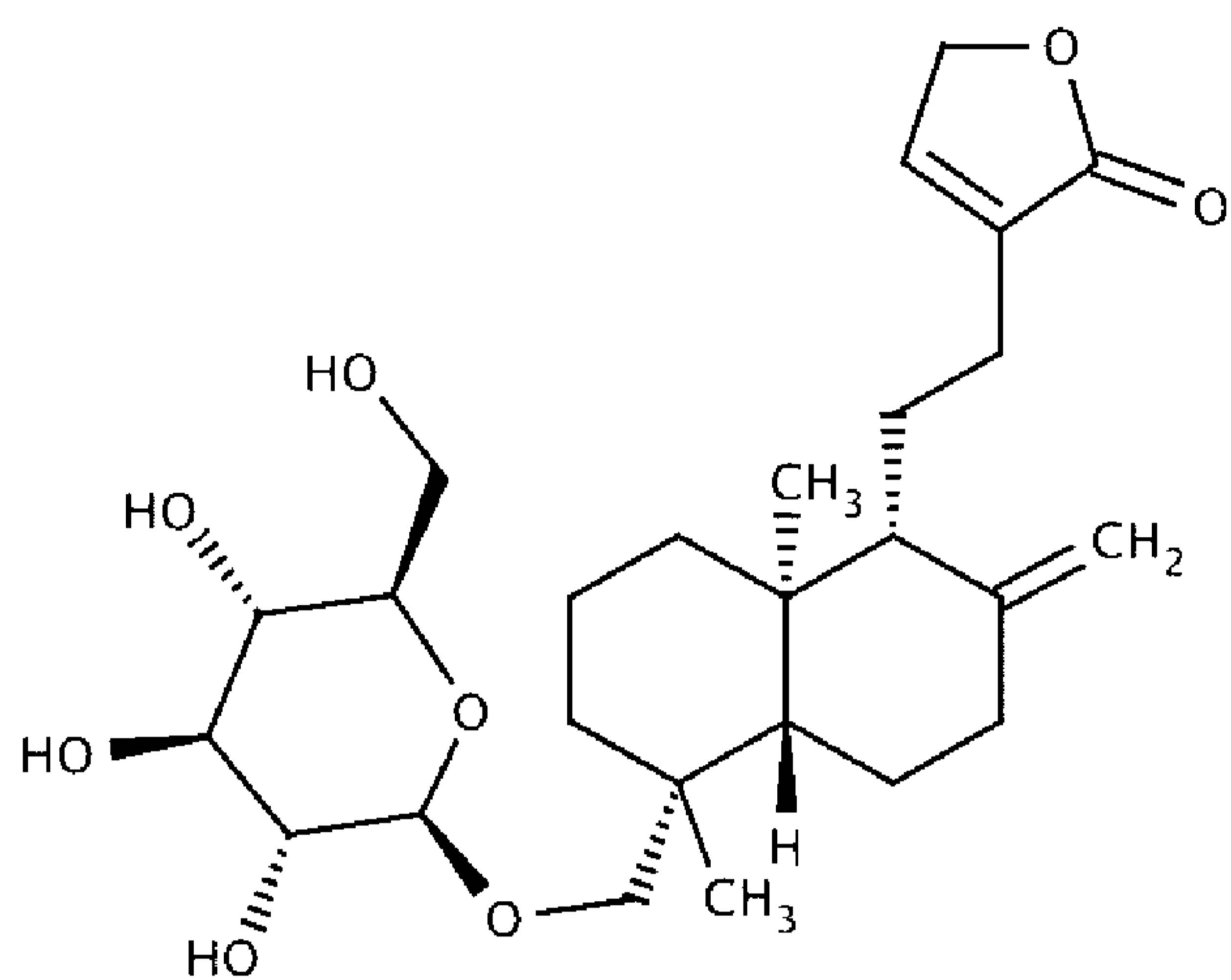
STZ：誘導處理組

NeoL：新穿心蓮內酯低劑量組

NeoM：新穿心蓮內酯中劑量組

NeoH：新穿心蓮內酯高劑量組

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穿心蓮內酯之組成物用於血糖調降之應用

【英文發明名稱】

USE OF COMPOSITION OF NEOANDROGRAPHOLIDE IN LOWERING BLOOD SUGAR

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於新穿心蓮內酯的用途，且特別是有關於新穿心蓮內酯用於製備可調降血糖組成物的用途。

【先前技術】

【0002】 糖尿病（Diabetes mellitus）是一種日益嚴重的問題，在發達的國家以及發展中的國家造成許多國民的財務負擔、生活品質下降等問題。糖尿病的特徵是，患者具有高血糖症，且通常伴隨著脂肪及蛋白質的代謝紊亂。一般來說，若不進行治療，糖尿病會引發許多的併發症，例如，心血管疾病、失明、腎功能衰竭和周圍神經損傷等等，嚴重時甚至會造成患者的死亡。就世界衛生組織（World Health Organization；WHO）的統計來說，目前全世界大約有 2.5 億人患有糖尿病，且到 2030 年時，患者的數量估計會達到 3.6 億人。

【0003】 糖尿病可以分為兩種類型，包括第 1 型糖尿病（胰島素

依賴型糖尿病) 以及第 2 型糖尿病 (非胰島素依賴型糖尿病)。兩種類型的糖尿病患者的特徵都是其血糖長期高於標準值。糖尿病的病因除了胰島素的分泌不足或甚至不分泌外，胰島素阻抗亦被認為是常見的原因之一。

【0004】 穿心蓮 (*Andrographis paniculata*; AP) 是一種具有前景的可用於治療高血糖症的爵床科植物，其在印度、中國大陸、馬來西亞及臺灣等地均有廣泛栽培。穿心蓮的主要藥用部位是乾燥莖與葉子，穿心蓮葉含有多種二萜內酯化合物，包括去氧穿心蓮內酯 (Deoxyandrographolide)、穿心蓮內酯 (Andrographolide)、新穿心蓮內酯 (Neoandrographolide)、高穿心蓮內酯 (Homoandrographolide)、潘尼內酯 (Panicolide)。還含有穿心蓮烷 (Andrographan)、穿心蓮酮 (Andrographon)、穿心蓮甾醇 (Andrographosterin)、 β -谷甾醇-D-葡萄糖甙等。根部除了含有穿心蓮內酯之外，還含有 5-羥基-7, 8, 2'', 3''-四甲氧基黃酮 (Mono-o-methylwithtin)、5-羥基-7, 8, 2''-三甲氧基黃酮 (Andrographin)、5, 2''-二羥基-7, 8-二甲氧基黃酮 (Panicolin)、芹菜素-7, 4''-二甲醚 (Apigenin-7, 4''-dimethyl ether)、 α 1-谷甾醇和磷酸二氫鉀 (KH_2PO_4) 等。另據初步分析，穿心蓮還含有甾醇皂甙、糖類及縮合鞣質等酚類物質。

【0005】 穿心蓮植物的各種成分，特別是新穿心蓮內酯是否具有特定醫療保健功能是值得再探討及研究的議題。

【發明內容】

【0006】 本發明提供新穿心蓮內酯的新用途，特別是，新穿心蓮內酯在製備可調降血糖之組成物的用途。經實驗發現，新穿心蓮內酯至少具備可以調降血糖的能力。此外，新穿心蓮內酯具備同時調降血糖、調降血脂、改善肝功能以及改善腎功能的能力。

【0007】 本發明揭露新穿心蓮內酯在製備可調降血糖之組成物的用途，其中所述組成物包括新穿心蓮內酯做為活性成分，所述組成物係用以降低使用者的空腹血糖值。

【0008】 本發明另揭露新穿心蓮內酯在製備可調降血糖之組成物的用途，其中所述組成物包括新穿心蓮內酯做為活性成分，所述組成物係用以降低使用者的糖化血色素指數。

【0009】 本發明另揭露新穿心蓮內酯在製備可調降血糖之組成物的用途，其中所述組成物包括新穿心蓮內酯做為活性成分，所述組成物係用以增加使用者的葡萄糖耐受性。

【0010】 在本發明的一實施例中，所述組成物所包括的新穿心蓮內酯為唯一活性成分。

【0011】 在本發明的一實施例中，所述新穿心蓮內酯的最低有效劑量範圍為 0.5mg/kg 至 20mg/kg。

【0012】 在本發明的一實施例中，所述新穿心蓮內酯適用的最低有效劑量範圍為 0.625mg/kg 至 20mg/kg。

【0013】 在本發明的一實施例中，所述組成物為醫藥組成物。

【0014】 在本發明的一實施例中，所述組成物為一製劑。

【0015】 在本發明的一實施例中，所述製劑為錠劑、片劑、液劑、粉劑、顆粒劑、散劑、丸劑、滴丸劑、膠囊、軟膏、乳膏、乳膠、凝膠、貼片、注射劑、吸入劑、噴劑或是塞劑。

【0016】 在本發明的一實施例中，所述組成物為一外用製劑。

【0017】 在本發明的一實施例中，所述外用製劑包括液劑、粉劑、顆粒劑、噴劑、軟膏、乳膏、乳膠、凝膠或是貼片。

【0018】 在本發明的一實施例中，所述組成物為一口服製劑。

【0019】 在本發明的一實施例中，所述口服製劑包括錠劑、片劑、液劑、粉劑、顆粒劑、散劑、丸劑、滴丸劑或是膠囊。

【0020】 在本發明的一實施例中，所述組成物為一醫藥組成物，且所述組成物更包括醫藥上所使用載劑、稀釋劑或賦形劑做為所述組成物中的非活性成分。

【0021】 在本發明的一實施例中，所述組成物為食品組成物，且所述組成物更包括食品上所使用的增味劑、甜味劑、增稠劑或賦形劑做為所述組成物中的非活性成分。

【0022】 本發明另提供一種組合物作為血糖調節的功能性食品的應用，所述組合物包括由新穿心蓮內酯所組成的活性成分；以及食品上所使用的增味劑、甜味劑、增稠劑或賦形劑做為所述組成物中的非活性成分。

【0023】 在本發明的一實施例中，所述功能性食品的形式為液體飲料、膠狀品、膠囊、錠劑、片劑或粉末。

【0024】 基於上述，本發明提供一種新穿心蓮內酯的新用途，其

適用於降血糖、降血脂、改善肝功能以及改善腎功能等用途。

【0025】 為讓本發明的上述特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式作詳細說明如下。

【圖式簡單說明】

【0026】

圖 1 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的水攝入量檢測結果。

圖 2 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的口服葡萄糖耐受性試驗的結果。

圖 3 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的空腹血糖測定的結果。

圖 4 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的糖化血色素（HbA1c）的影響結果。

圖 5 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的麩胺酸苯醋酸轉氨基醇素（AST）指數的影響結果。

圖 6 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的三酸甘油酯（triglyceride）數值的影響結果。

圖 7 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的血中總膽固醇（cholesterol）數值的影響

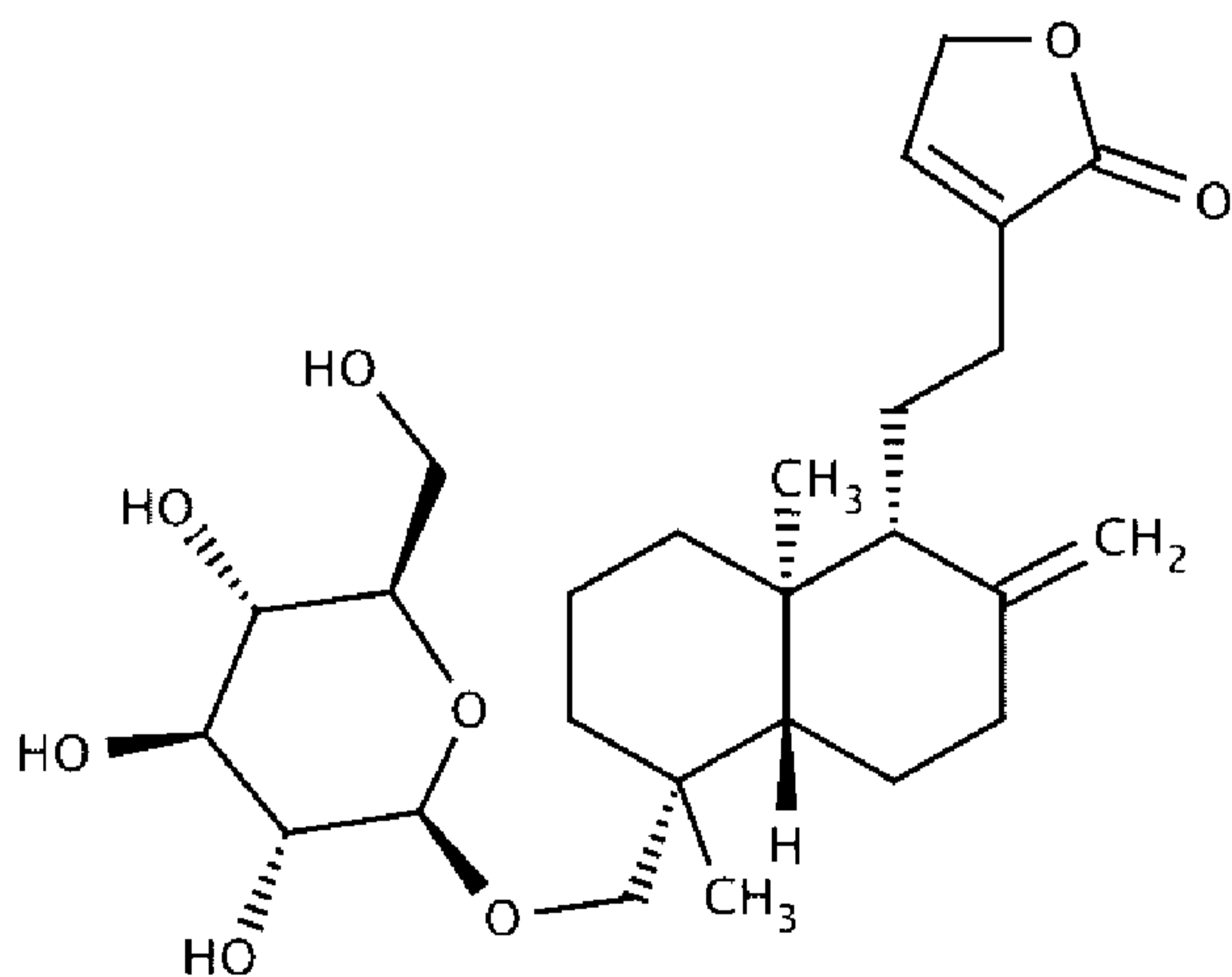
結果。

圖 8 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的血清尿酸 (serum uric acid) 指數的影響結果。

圖 9 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的血清肌酸酐 (serum creatinine) 指數的影響結果。

【實施方式】

【0027】本發明實施例中所述的新穿心蓮內酯 (Neoandrographolide) 可以包括從穿心蓮 (Andrographis paniculata) 植物中所萃取得到的新穿心蓮內酯或是透過化學合成方式合成的新穿心蓮內酯。新穿心蓮內酯的化學結構式乃是以下列化學式 1 所示：



化學式 1。

【0028】本發明實施例中所述的新穿心蓮內酯乃涵括其生理學上

之功能衍生物，也就是說本發明實施例中所述的新穿心蓮內酯包含其於醫藥學上可接受之鹽、其於醫藥學上可接受之對映異構體、其於醫藥學上可接受之固態形式（結晶、半結晶或非晶）、其於醫藥學上可接受之多晶型物、其於醫藥學上可接受之溶劑合物或其醫藥學上可接受之代謝物或醫藥學上可接受之前藥。

【0029】 本發明一些實施例提供使用新穿心蓮內酯來製備可調降血糖之組成物的用途，所述組成物包括新穿心蓮內酯做為唯一的藥理活性成分。根據本發明實施例，施用所述組成物可以有效地降低備施用者(亦即使用者)的空腹血糖值。根據本發明實施例，施用所述組成物可以有效地降低使用者的糖化血色素指數。根據本發明實施例，施用所述組成物可以有效地增加使用者的葡萄糖耐受性。透過上述的各種應用，使用所述組成物更可以有效地對使用者達到血糖調節的用途。在一些其它實施例中，新穿心蓮內酯是做為組成物中的主要活性成分，但仍可與其它活性成分一起併用來達到血糖調節的用途。

【0030】 在一些實施例中，當新穿心蓮內酯是用來降低使用者的空腹血糖值時，其適用劑量為 0.5 mg/kg 至 20mg/kg。也就是說，其最低有效劑量為約 0.5mg/kg。在一些實施例中，新穿心蓮內酯適用的有效劑量範圍為 0.625mg/kg 至 20mg/kg。在一些實施例中，新穿心蓮內酯的有效劑量範圍為 0.625mg/kg 至 10 mg/kg。在一些實施例中，新穿心蓮內酯的有效劑量範圍為 0.625mg/kg 至 5 mg/kg。在另一實施例中，當新穿心蓮內酯是用來降低使用者的糖化血色

素指數時，其適用劑量為 0.5 mg/kg 至 20mg/kg。也就是說，其最低有效劑量為約 0.5 mg/kg。在一些實施例中，新穿心蓮內酯的有效劑量範圍為 0.625mg/kg 至 20mg/kg。在一些實施例中，新穿心蓮內酯的有效劑量範圍為 0.625mg/kg 至 10 mg/kg。在一些實施例中，新穿心蓮內酯的有效劑量範圍為 0.625mg/kg 至 5 mg/kg。在本發明一些實施例中，新穿心蓮內酯為所述組成物中的唯一活性成分。換言之，本發明一些實施例中，本案實施例組成物僅使用新穿心蓮內酯作為本案實施例組成物中的藥理活性成分，而穿心蓮萃取物中所包含的其他成分，例如去氧穿心蓮內酯（Deoxyandrographolide）或是穿心蓮內酯（Andrographolide）並不包括在本案實施例組成物中。

【0031】 在一些實施例中，所述組成物為一醫藥組成物或一製劑。在一些實施例中，所述製劑可以為口服製劑或是外用製劑，但並不以此為限制。在一些實施例中，所述製劑為錠劑、片劑、液劑、粉劑、顆粒劑、散劑、丸劑、滴劑、滴丸劑、膠囊、軟膏、乳膏、乳膠、凝膠、貼片、注射劑、吸入劑、噴劑或是塞劑等等。在一些實施例中，所述口服製劑是指以口服形式施用或可適合於經口投與。出於本發明之目的，口服製劑形式包含膠囊、錠劑、丸劑、顆粒劑、散劑、滴劑及滴丸劑。舉例而言，其製劑可為經包覆或未經包覆、起泡、可溶、口內崩散、腸溶或緩釋錠劑；糖衣錠劑；硬膠囊；軟膠囊；顆粒形式；丸劑；片劑形式調配組成物。較佳地，口服製劑形式為錠劑或膠囊。在一些實施例中，所述外用製

劑是液劑、粉劑、顆粒劑、噴劑、軟膏、乳膏、乳膠、凝膠或是貼片。

【0032】 在一些實施例中，所述組成物為健康食品組成物、功能性食品組成物、機能保健食品組成物，甚或是可用於作為預防生理機能改變的食品組成物或搭配改變外表機能的食品組成物等等，但並不以此為限制。在一些實施例中，所述食品組成物更包括添加劑、載劑、稀釋劑或賦形劑做為所述組成物中的其他非活性成分。所述載劑、稀釋劑或賦形劑並無特別限制，且可以配合不同的組合物型態或劑型來進行調整。舉例來說，添加劑和賦形劑包括但不限於防黏劑、防發泡劑、緩衝劑、聚合物、抗氧化劑、防腐劑、螯合劑、黏性調節劑、張力調節劑、調味劑、著色劑、香味劑、遮光劑、懸浮劑、黏合劑、填充劑、塑化劑、潤滑劑及其混合物。在一些實施例中，所述組成物更包括食品上所使用的增味劑、甜味劑、增稠劑或賦形劑做為所述組成物中的非活性成分。

【0033】 在一些實施例中，血糖調節的功能性食品可以使用由新穿心蓮內酯所組成的組合物或包含新穿心蓮內酯的組合物作為主要活性成分。在一些實施例中，所述功能性食品可呈現為液體飲料、膠狀品、膠囊、錠劑、片劑或粉末形式，但並不以此為限制。舉例來說，所述功能性食品可以是任何可藉由口服形式服用或食用的功能性食品。

【0034】 針對本發明實施例中的新穿心蓮內酯的應用與功效，將以下列實施例來做為舉例說明。然而，下列的實施例僅是輔助說

明，而並非用以限定本發明。

實施例

【0035】 在本實施例中，將測試各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組(誘導所致第 2 型糖尿病小鼠)的血糖調節能力、生理功能、血液生化物質和一些重要器官組織病理所帶來的影響進行評估。

【0036】 雄性 ICR 小鼠 (19-21 g) 是購買自台灣 BioLASCO Co., Ltd。小鼠餵養於環球科技大學之動物中心，溫度調控於 22 ± 2 °C，相對濕度 $55 \pm 5\%$ ，且於實驗前一周施予 12 小時光照/12 小時黑暗週期。對於第 II 型糖尿病鼠之誘導(誘導處理組 STZ)，是將菸鹼醯胺 (Nicotinamide; Sigma, Saint Louis, MO, USA) 食鹽水溶液 (210 mg/kg b.w.) 以腹膜內注射入小鼠，經 15 分鐘後將於使用前溶解於檸檬酸鹽緩衝液 (pH 4.5) 之鏈佐黴素 (STZ) (Sigma, 180 mg/kg b. w., i.p. 注射) 投藥給該小鼠。對照組係接受該二種載劑者。於實驗期間，每週一次記錄實驗動物之食物攝取量及體重。另外，本發明的新穿心蓮內酯 (Sigma-Aldrich Chemical Co., Missouri, USA) 之投藥量為：NeoL (新穿心蓮內酯低劑量組)：新穿心蓮內酯 2.5mg/kg；NeoM (新穿心蓮內酯中劑量組)：新穿心蓮內酯 5.0mg/kg；NeoH (新穿心蓮內酯高劑量組)：新穿心蓮內酯 10 mg/kg。上述活性成分是經 Tween 20 溶解後調整成 0.5% 甲基纖維素 (CMC) 溶液。空白組 (Sham) 則為未經誘導處理的正常小鼠。

臨床觀察

【0037】 每天至少進行兩次觀察動物之身體狀況，每次觀察的時間間隔不少於 6 小時，以確定動物的健康或死亡狀態。每天至少一次觀察試驗動物之臨床病徵，記錄試驗動物所表現出的毒性作用，包括該等毒性作用的開始時間及過程。試驗結束後，將存活的小鼠犧牲；之後進行屍體解剖，採取血液樣本進行血清生化分析。

水攝入量檢測

【0038】 一般來說，糖尿病患者通常會有「多喝水」的臨床症狀。在本實驗例中，是在 40 天的期間內分別記錄空白組 Sham、誘導處理組 STZ、新穿心蓮內酯低劑量組 NeoL (2.5mg/kg)、新穿心蓮內酯中劑量組 NeoM(5.0mg/kg)以及新穿心蓮內酯高劑量組 NeoH (10mg/kg) 小鼠的水攝入量。實驗結果如圖 1 所示。

【0039】 圖 1 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的水攝入量檢測結果。如圖 1 所示，誘導處理組 STZ 的小鼠的水攝入量在 40 天的期間內明顯地高於空白組 Sham 的小鼠。此實驗結果證明經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的水攝入量會比一般正常小鼠來得多。另外，經誘導的第 II 型糖尿病小鼠在被施用不同劑量的新穿心蓮內酯時，實驗結果發現，不論是在高劑量 (10mg/kg) 或是低劑量 (2.5mg/kg) 的情況下，經誘導的第 II 型糖尿病小鼠的飲水量都會明顯地降低。換言之，新穿心蓮內酯能夠單獨做為活性成分來減輕糖尿病小鼠的臨床病

徵。

口服葡萄糖耐受性試驗

【0040】 在本實驗例中，是進行口服葡萄糖耐受性試驗，來評估周邊葡萄糖利用率。在投藥本發明之新穿心蓮內酯低劑量組 NeoL (2.5mg/kg)、新穿心蓮內酯中劑量組 NeoM (5.0mg/kg) 以及新穿心蓮內酯高劑量組 NeoH (10mg/kg) 30 分鐘後，於給予葡萄糖之前採集血液樣本測定樣本中的血糖濃度，此為 0 小時的血糖值。給予葡萄糖(2 g/kg) 30、60、90、120、150、180 分鐘後，採集血液樣本測定樣本中的血糖濃度。實驗結果如圖 2 所示。

【0041】 圖 2 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的口服葡萄糖耐受性試驗的結果。在圖 2 中，各數值以平均值±SEM (平均標準誤差) 來表示，其中###P<0.001 是相較於空白組 Sham; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 是相較於誘導處理組 STZ。如圖 2 的實驗結果所示，誘導處理組 STZ 小鼠的血糖值明顯高於空白組 Sham。此實驗結果證明經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的葡萄糖耐受性較正常小鼠來得差。另外，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 在 0 至 3 小時內的血糖值都明顯低於誘導處理組 STZ。本發明的新穿心蓮內酯可用以改善經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的低葡萄糖耐受性。換言之，本發明的新穿心蓮內酯可用以提高經誘導的糖尿病小鼠的葡萄糖耐受性。

空腹血糖測定

【0042】 在本實驗例中，是在 42 天的期間內分別記錄空白組 Sham、誘導處理組 STZ、新穿心蓮內酯低劑量組 NeoL (2.5mg/kg)、新穿心蓮內酯中劑量組 NeoM (5.0mg/kg) 以及新穿心蓮內酯高劑量組 NeoH 小鼠的空腹血糖值。實驗結果如圖 3 所示。

【0043】 圖 3 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的空腹血糖值測定的結果。在圖 3 中，各數值以平均值±SEM (平均標準誤差) 來表示，其中###P<0.001 是相較於空白組 Sham；*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001 是相較於誘導處理組 STZ。如圖 3 的實驗結果所示，誘導處理組 STZ 小鼠的空腹血糖值在 0-42 天都明顯高於空白組 Sham。此實驗結果證明經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的葡萄糖耐受性較正常小鼠來得差。另外，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 在投藥第七天以後的空腹血糖值皆明顯低於誘導處理組 STZ。換言之，本發明的新穿心蓮內酯可用以降低經誘導的糖尿病小鼠的空腹血糖值。從實驗看來，本發明的新穿心蓮內酯可用以降低空腹血糖值而改善經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的血糖升高問題。而且從目前實驗最低有效劑量範圍為 2.5mg/kg 至 10mg/kg 的範圍來看，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 均相當有效。以線性外推法預測其可能可以適用的最低有效劑量可介於 0.5 mg/kg 至 20mg/kg 的範圍之間，也可介於 0.625 mg/kg 至 20mg/kg 的範圍之間。

糖化血色素 (HbA1c) 測定

【0044】 「糖化血色素」(HbA1c)是指人體血液中的紅血球含有血色素，當血液中的葡萄糖進入紅血球，和血紅素結合後，就形成糖化血色素。一般紅血球平均壽命為 120 天，葡萄糖附在血色素上不容易脫落，因此檢查血中糖化血色素的濃度，可以反應體內最近 2-3 個月的血糖控制情況。HbA1C 與血糖的最大差別在於血糖值只代表抽血當時的血糖狀態，而較長時期的血糖控制情形，則須靠 HbA1C 來反映。HbA1C 是偵測早期糖尿病的優良指標，這些患者的病情較輕，原本稍微偏高的血糖在飢餓一段時間後常掉回正常範圍，因此空腹測定血糖時，經常遺漏這類患者，然而 HbA1C 卻無此缺點 2009 年美國糖尿病學會提出以「糖化血色素」 $\geq 6.5\%$ 作為糖尿病診斷標準，因此「糖化血色素」除了當作糖尿病的血糖追蹤指標以外，也是新的診斷工具。HbA1C (糖化血色素，glycated hemoglobin) 近幾年已被廣泛應用於需要監控血糖值的糖尿病患者，它可反應採血前一個月左右的血糖控制狀況，並可用來監督血糖控制的情形，還可作為調整藥量的依據。

【0045】 在本實驗例中，是在連續投藥 42 天後記錄空白組 Sham、誘導處理組 STZ、新穿心蓮內酯低劑量組 NeoL (2.5mg/kg)、新穿心蓮內酯中劑量組 NeoM (5.0mg/kg) 以及新穿心蓮內酯高劑量組 NeoH 小鼠的糖化血色素 (HbA1c) 的數值。實驗結果如圖 4 所示。

【0046】 圖 4 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的糖化血色素 (HbA1c) 的影響結果。

在圖 4 中，各數值以平均值 \pm SEM（平均標準誤差）來表示，其中 $###P<0.001$ 是相較於空白組 Sham； $***P<0.001$ 是相較於誘導處理組 STZ。如圖 4 的實驗結果所示，誘導處理組 STZ 小鼠在 42 天後的 HbA1c 數值明顯高於空白組 Sham。此實驗結果證明經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的血糖控制較正常小鼠來得差。另外，在連續投藥 42 天後，新穿心蓮內酯的三個劑量組（NeoL、NeoM、NeoH）的 HbA1c 數值皆明顯低於誘導處理組 STZ。換言之，本發明的新穿心蓮內酯可用以改善經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的血糖控制不佳的問題。而且從目前實驗最低有效劑量範圍為 2.5mg/kg 至 10mg/kg 的範圍來看，新穿心蓮內酯的三個劑量組（NeoL、NeoM、NeoH）均相當有效。以線性外推法預測其可能可以適用的最低有效劑量可介於 0.5mg/kg 至 20mg/kg 的範圍之間，也可介於 0.625 mg/kg 至 20mg/kg 的範圍之間。

麩胺酸苯醋酸轉氨基酵素（Aspartate Aminotransferase；AST）測定

【0047】 一般來說，第 2 型糖尿病患者臨床上常見有非酒精性脂肪肝，進而容易造成肝細胞受損及肝功能的下降。麩胺酸苯醋酸轉氨基酵素（Aspartate Aminotransferase；AST）主要存在於肝臟、心肌，骨骼肌及紅血球中的酵素。當肝臟細胞被破壞或受損時，AST 酵素會釋出並進入到血液中。因此，透過血液測試能夠知道肝功能是否有受到影響。

【0048】 在本實驗例中，是在連續投藥 42 天後記錄空白組 Sham、誘導處理組 STZ、新穿心蓮內酯低劑量組 NeoL (2.5mg/kg)、新穿心蓮內酯中劑量組 NeoM (5.0mg/kg) 以及新穿心蓮內酯高劑量組 NeoH 小鼠的 AST 指數。實驗結果如圖 5 所示。

【0049】 圖 5 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的麩胺酸苯醋酸轉氨基醇素 (AST) 指數的影響結果。在圖 5 中，各數值以平均值 \pm SEM(平均標準誤差) 來表示，其中[#]P<0.05 是相較於空白組 Sham；*P<0.05 是相較於誘導處理組 STZ。如圖 5 的實驗結果所示，誘導處理組 STZ 小鼠在 42 天後的 AST 數值明顯高於空白組 Sham。此實驗結果證明經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的肝功能明顯較正常小鼠來得差。另外，在連續投藥 42 天後，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 的 AST 數值都略低於誘導處理組 STZ。其中，新穿心蓮內酯低劑量組 NeoL (2.5mg/kg) 的 AST 數值降低的最為明顯。此實驗結果表明了本發明的新穿心蓮內酯具備了改善肝功能的作用，而且最低有效劑量判斷為 2.5mg/kg，且以線性外推法預測其可能可以適用的最低有效劑量可介於 1.25mg/kg 至 10mg/kg 的範圍之間。

三酸甘油酯 (triglyceride) 及總膽固醇 (cholesterol) 測定

【0050】 在臨床上，有高達 6 至 8 成比例的糖尿病患會合併出現高血壓與高血脂。糖尿病合併高血脂的機轉較為複雜，最常見的形式包括血中三酸甘油酯上昇，高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 下降

與低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)增加。因此，對於糖尿病患者來說，三酸甘油酯及總膽固醇的監控也極為重要。

【0051】 在本實驗例中，是在連續投藥 42 天後記錄空白組 Sham、誘導處理組 STZ、新穿心蓮內酯低劑量組 NeoL (2.5mg/kg)、新穿心蓮內酯中劑量組 NeoM (5.0mg/kg) 以及新穿心蓮內酯高劑量組 NeoH 小鼠的三酸甘油酯及血中總膽固醇數值。實驗結果如圖 6 及圖 7 所示。

【0052】 圖 6 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的三酸甘油酯 (triglyceride) 數值的影響結果。在圖 6 中，各數值以平均值 \pm SEM (平均標準誤差) 來表示，其中[#]P<0.01 是相較於空白組 Sham；**P<0.01，***P<0.001 是相較於誘導處理組 STZ。如圖 6 的實驗結果所示，誘導處理組 STZ 小鼠在 42 天後的血中三酸甘油酯數值明顯高於空白組 Sham。此實驗結果證明經誘導的第 2 型糖尿病小鼠具有高血脂、高膽固醇的現象。另外，在連續投藥 42 天後，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 的三酸甘油酯 (triglyceride) 數值皆低於誘導處理組 STZ。其中，新穿心蓮內酯中劑量組 NeoM (5.0mg/kg) 及新穿心蓮內酯高劑量組 NeoH (10mg/kg) 的三酸甘油酯 (triglyceride) 的數值最低。此實驗結果表明了本發明的新穿心蓮內酯具有降低三酸甘油酯的作用，且具有劑量依存性 (Dose-dependent Effect)，而其最低有效劑量為 2.5mg/kg。

【0053】 圖 7 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對

於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的血中總膽固醇 (cholesterol) 的影響結果。在圖 7 中，各數值以平均值 \pm SEM(平均標準誤差)來表示，其中 $###P<0.001$ 是相較於空白組 Sham； $*P<0.05$ 是相較於誘導處理組 STZ。如圖 7 的實驗結果所示，誘導處理組 STZ 小鼠在 42 天後的血中總膽固醇數值明顯高於空白組 Sham。此實驗結果證明經誘導的第 2 型糖尿病小鼠具有高血脂、高膽固醇的現象。另外，在連續投藥 42 天後，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 的總膽固醇數值都略低於誘導處理組 STZ，顯示新穿心蓮內酯具有改善血中總膽固醇的作用，且其最低有效劑量為 2.5mg/kg。

血清尿酸 (Uric Acid) 測定

【0054】 許多研究發現，第二型糖尿病和尿酸過高的高危險因素是相同的，其中，最明顯的是超重及肥胖。第二型糖尿病和尿酸過高不單擁有相同的致病病因，尿酸過多更能增加患上二型糖尿病的風險，因此，降低血液內尿酸的水平能預防第二型糖尿病的發病率。引起人體中尿酸過高的原因有很多，舉凡飲食內容、體重、運動、服用藥物、遺傳等因素都可能造成高尿酸血症。血中尿酸大部分是由腎臟排出，一旦尿酸值升高，在腎臟的濃度也會升高，就容易產生尿酸結晶而沉澱在腎臟，造成腎臟的傷害。因此，高尿酸血症容易造成腎功能的下降。

【0055】 在本實驗例中，是在連續投藥 42 天後記錄空白組 Sham、誘導處理組 STZ、新穿心蓮內酯低劑量組 NeoL (2.5mg/kg)、新穿

心蓮內酯中劑量組 NeoM (5.0mg/kg) 以及新穿心蓮內酯高劑量組 NeoH 小鼠的血清尿酸 (serum uric acid) 指數。實驗結果如圖 8 所示。

【0056】 圖 8 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的血清尿酸 (serum uric acid) 指數的影響結果。在圖 8 中，各數值以平均值±SEM (平均標準誤差) 來表示，其中 ###P<0.001 是相較於空白組 Sham；**P <0.01，***P<0.001 是相較於誘導處理組 STZ。如圖 8 的實驗結果所示，誘導處理組 STZ 小鼠在 42 天後的血清尿酸指數明顯高於空白組 Sham。此實驗結果證明經誘導的第 2 型糖尿病小鼠具有高尿酸血症的現象。另外，在連續投藥 42 天後，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 的血清尿酸指數皆明顯低於誘導處理組 STZ。此實驗結果表明了本發明的新穿心蓮內酯能夠降低高尿酸血症患者的尿酸指數，達到改善腎功能之效果。此外，從目前實驗最低有效劑量範圍為 2.5mg/kg 至 10mg/kg 的範圍來看，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 均相當有效。以線性外推法預測其可能可以適用的最低有效劑量可介於 0.5mg/kg 至 20mg/kg 的範圍之間，也可介於 0.625 mg/kg 至 20mg/kg 的範圍之間

血清肌酸酐 (serum creatinine) 測定

【0057】 糖尿病腎病變是糖尿病的重要併發症之一，也常導致病人的死亡。腎臟病變進行至較後期時，其過濾功能會逐漸損害，導致無法清理如肌酸酐類等有害物質，進而造成肌酸酐的上升，

最後導致腎臟功能衰竭。檢測病患的血清肌酸酐的濃度可用來判別其腎功能是否受到影響。

【0058】 在本實驗例中，是在連續投藥 42 天後記錄空白組 Sham、誘導處理組 STZ、新穿心蓮內酯低劑量組 NeoL (2.5mg/kg)、新穿心蓮內酯中劑量組 NeoM (5.0mg/kg) 以及新穿心蓮內酯高劑量組 NeoH 小鼠的血清肌酸酐 (serum creatinine) 指數。實驗結果如圖 9 所示。

【0059】 圖 9 顯示的是本發明實驗例各種劑量之新穿心蓮內酯對於誘導組第 2 型糖尿病小鼠的血清肌酸酐 (serum creatinine) 指數的影響結果。在圖 9 中，各數值以平均值 \pm SEM (平均標準誤差) 來表示，其中[#]P<0.05 是相較於空白組 Sham；***P<0.001 是相較於誘導處理組 STZ。如圖 9 的實驗結果所示，誘導處理組 STZ 小鼠在 42 天後的血清肌酸酐指數明顯高於空白組 Sham。此實驗結果證明經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的腎臟廓清率受到誘導藥影響而下降。另外，在連續投藥 42 天後，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 的血清肌酸酐指數皆明顯低於誘導處理組 STZ。此實驗結果表明了本發明的新穿心蓮內酯能夠降低病患的血清肌酸酐的升高作用，進而達到保護腎臟的功能。此外，從目前實驗最低有效劑量範圍為 2.5mg/kg 至 10mg/kg 的範圍來看，新穿心蓮內酯的三個劑量組 (NeoL、NeoM、NeoH) 均相當有效。以線性外推法預測其可能可以適用的最低有效劑量可介於 0.5mg/kg 至 20mg/kg 的範圍之間，也可介於 0.625 mg/kg 至 20mg/kg

的範圍之間。

【0060】 綜上所述，本發明的實驗結果發現，新穿心蓮內酯能夠單獨地改善經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的葡萄糖耐受性、降低空腹血糖及糖化血色素 HbA1C，顯示其降血糖的用途。新穿心蓮內酯能夠單獨地降低經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的 AST 數值，顯示其具備改善肝功能之用途。新穿心蓮內酯能夠單獨地改善經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的三酸甘油酯及血中總膽固醇數值，顯示其降血酯的用途。此外，新穿心蓮內酯能夠單獨地改善經誘導的第 2 型糖尿病小鼠的血清尿酸指數及血清肌酸酐指數，顯示其具備改善腎功能之用途。

【0061】 雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明的精神和範圍內，當可作些許的更動與潤飾，故本發明的保護範圍當視後附的申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0062】

Sham：空白組

STZ：誘導處理組

NeoL：新穿心蓮內酯低劑量組

NeoM：新穿心蓮內酯中劑量組

NeoH：新穿心蓮內酯高劑量組

【發明申請專利範圍】

【第1項】 新穿心蓮內酯在製備可調降血糖之組成物的用途，其中所述組成物包括新穿心蓮內酯做為唯一活性成分，所述組成物係用以降低第2型糖尿病患者的空腹血糖值，且所述新穿心蓮內酯適用的最低有效劑量為0.625mg/kg。

【第2項】 新穿心蓮內酯在製備可調降血糖之組成物的用途，其中所述組成物包括新穿心蓮內酯做為唯一活性成分，所述組成物係用以降低第2型糖尿病患者的糖化血色素指數，且所述新穿心蓮內酯適用的最低有效劑量為0.625mg/kg。

【第3項】 新穿心蓮內酯在製備可調降血糖之組成物的用途，其中所述組成物包括新穿心蓮內酯做為唯一活性成分，所述組成物係用以增加第2型糖尿病患者的葡萄糖耐受性，且所述新穿心蓮內酯適用的最低有效劑量為0.625mg/kg。

【第4項】 如申請專利範圍第1-3項中任一項所述的用途，其中所述組成物為一醫藥組成物。

【第5項】 如申請專利範圍第1-3項中任一項所述的用途，其中所述組成物為一製劑。

【第6項】 如申請專利範圍第5項所述的用途，其中所述製劑為錠劑、片劑、液劑、粉劑、顆粒劑、散劑、丸劑、滴丸劑、膠囊、軟膏、乳膏、乳膠、凝膠、貼片、注射劑、吸入劑、噴劑或是塞劑。

【第7項】如申請專利範圍第1-3項中任一項所述的用途，其中所述組成物為一外用製劑。

【第8項】如申請專利範圍第7項所述的用途，其中所述外用製劑包括液劑、粉劑、顆粒劑、噴劑、軟膏、乳膏、乳膠、凝膠或是貼片。

【第9項】如申請專利範圍第1-3項中任一項所述的用途，其中所述組成物為一口服製劑。

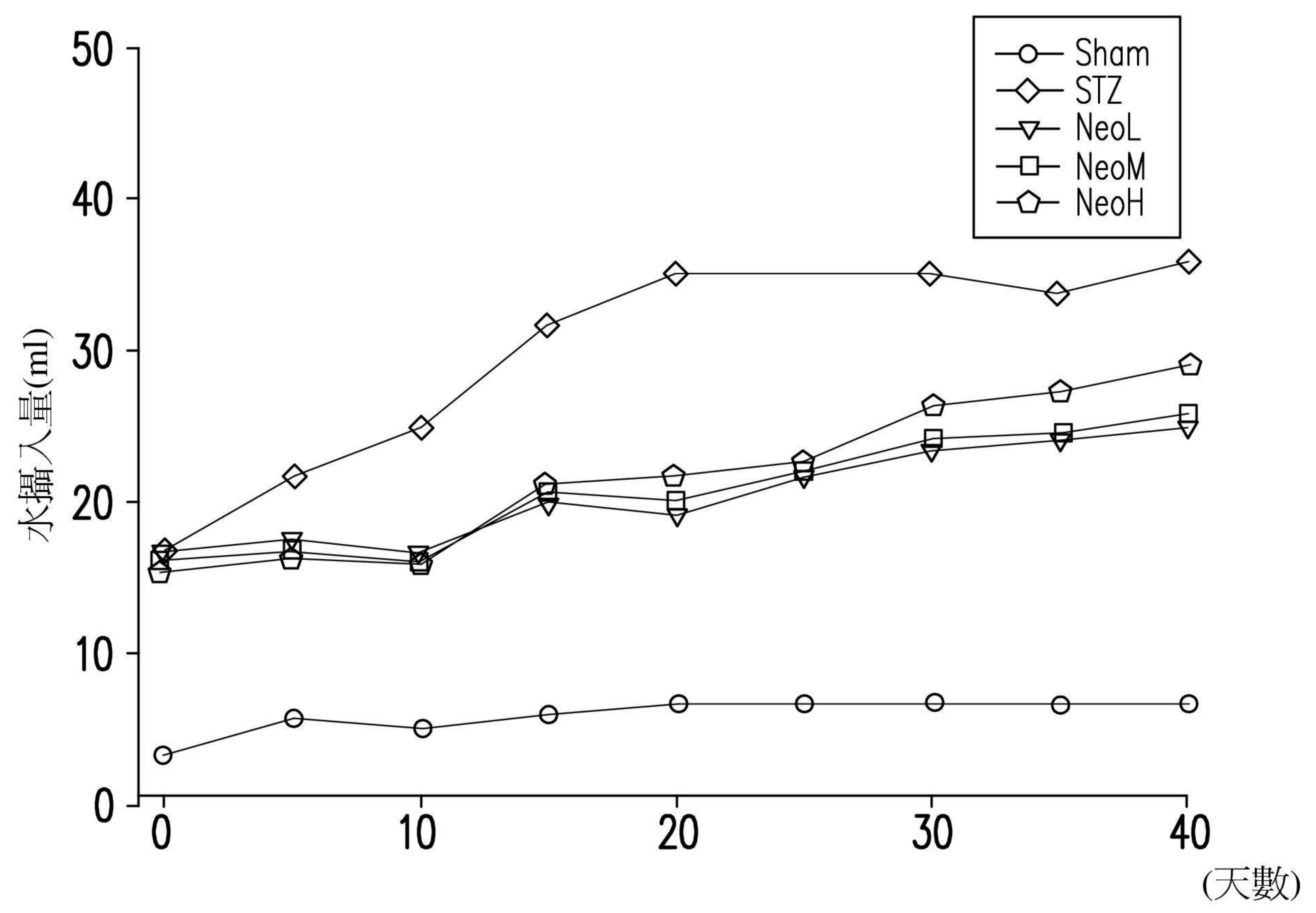
【第10項】如申請專利範圍第9項所述的用途，其中所述口服製劑包括錠劑、片劑、液劑、粉劑、顆粒劑、散劑、丸劑、滴丸劑或是膠囊。

【第11項】如申請專利範圍第1-3項中任一項所述的用途，其中所述組成物更包括醫藥上所使用載劑、稀釋劑或賦形劑做為所述組成物中的非活性成分。

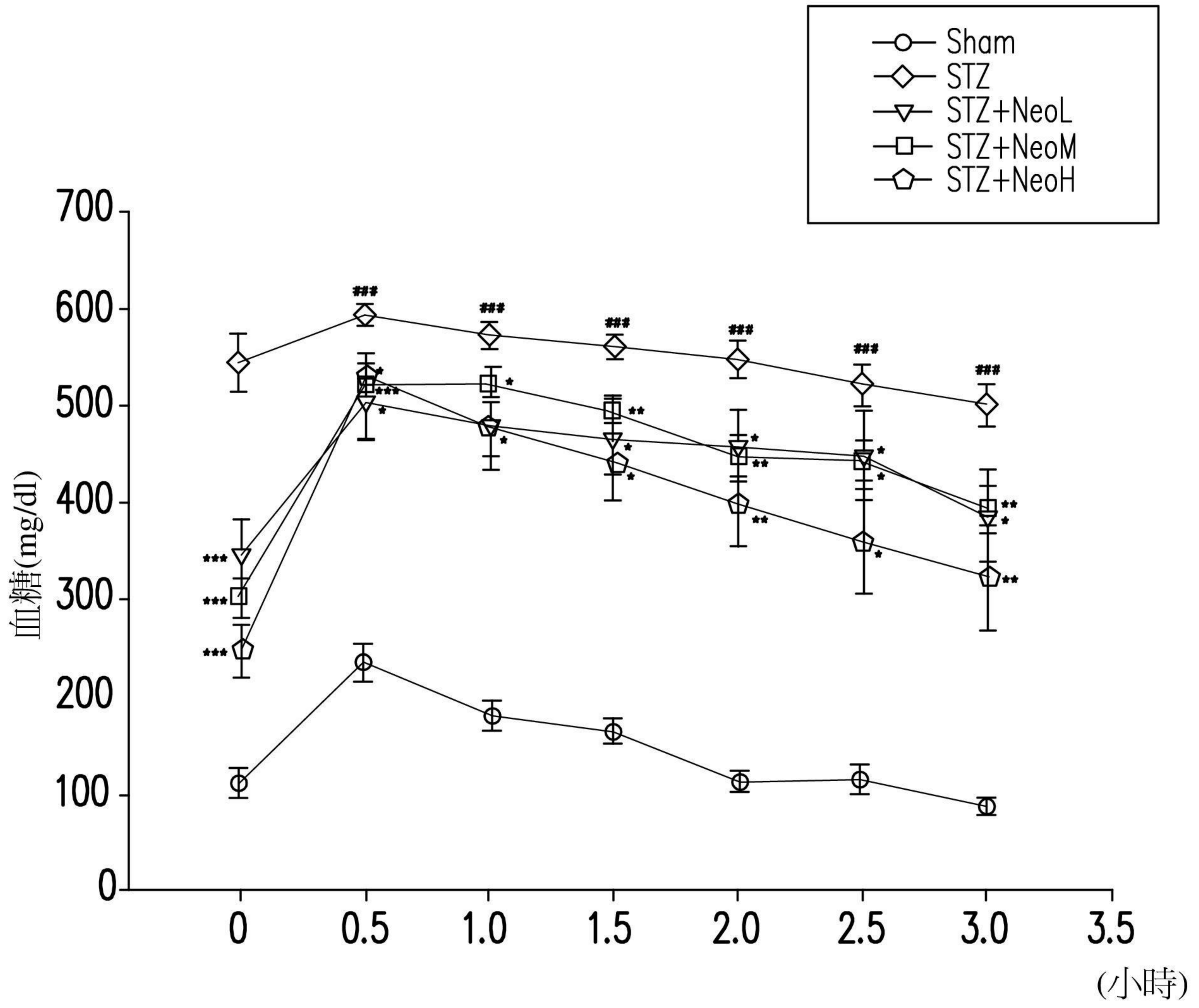
【第12項】如申請專利範圍第1-3項中任一項所述的用途，其中所述組成物更包括增味劑、甜味劑、增稠劑或賦形劑做為所述組成物中的非活性成分。

【第13項】如申請專利範圍第12項所述的用途，其中所述組成物的形式為液體飲料、膠狀品、膠囊、錠劑、片劑或粉末。

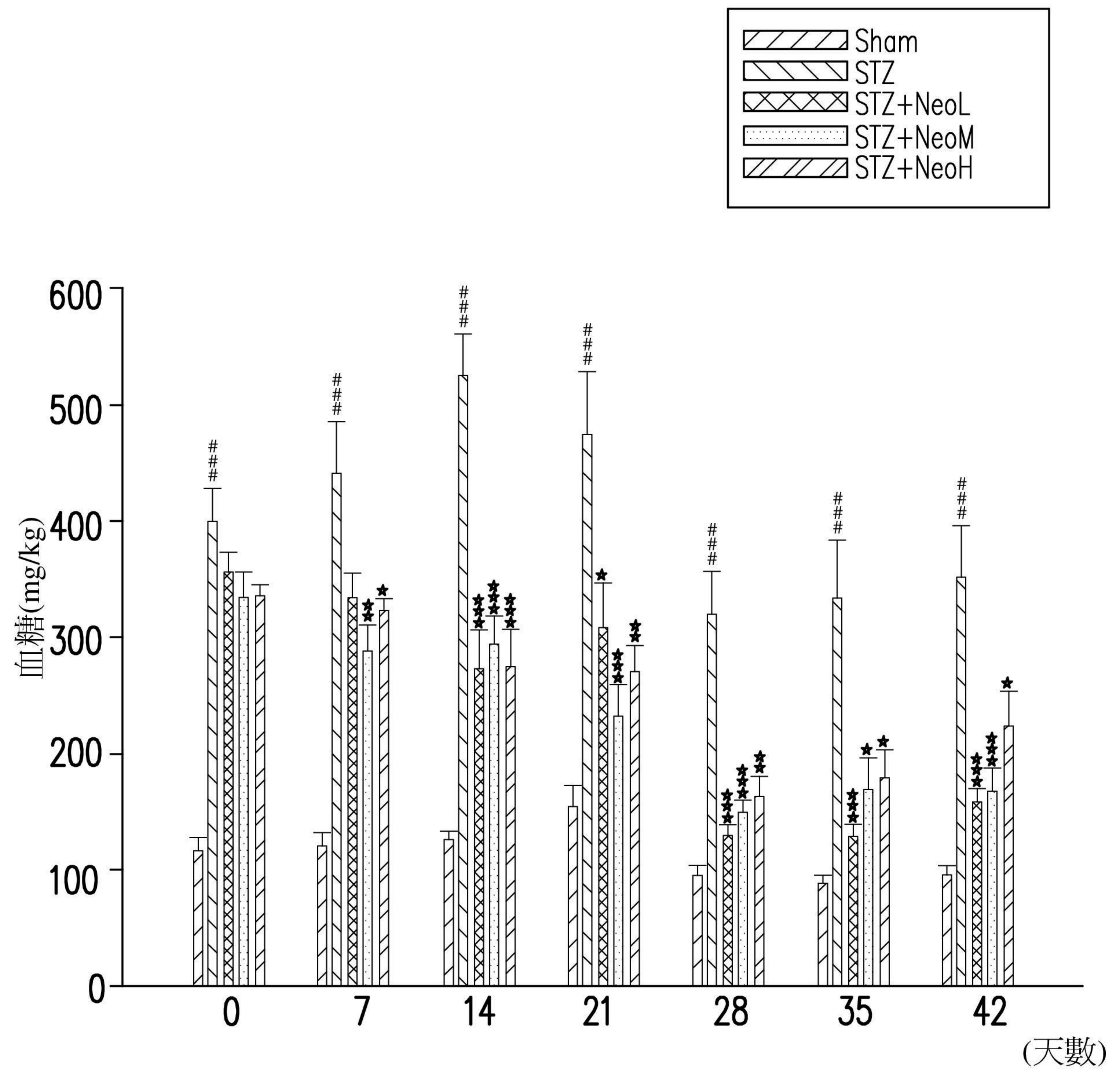
【發明圖式】



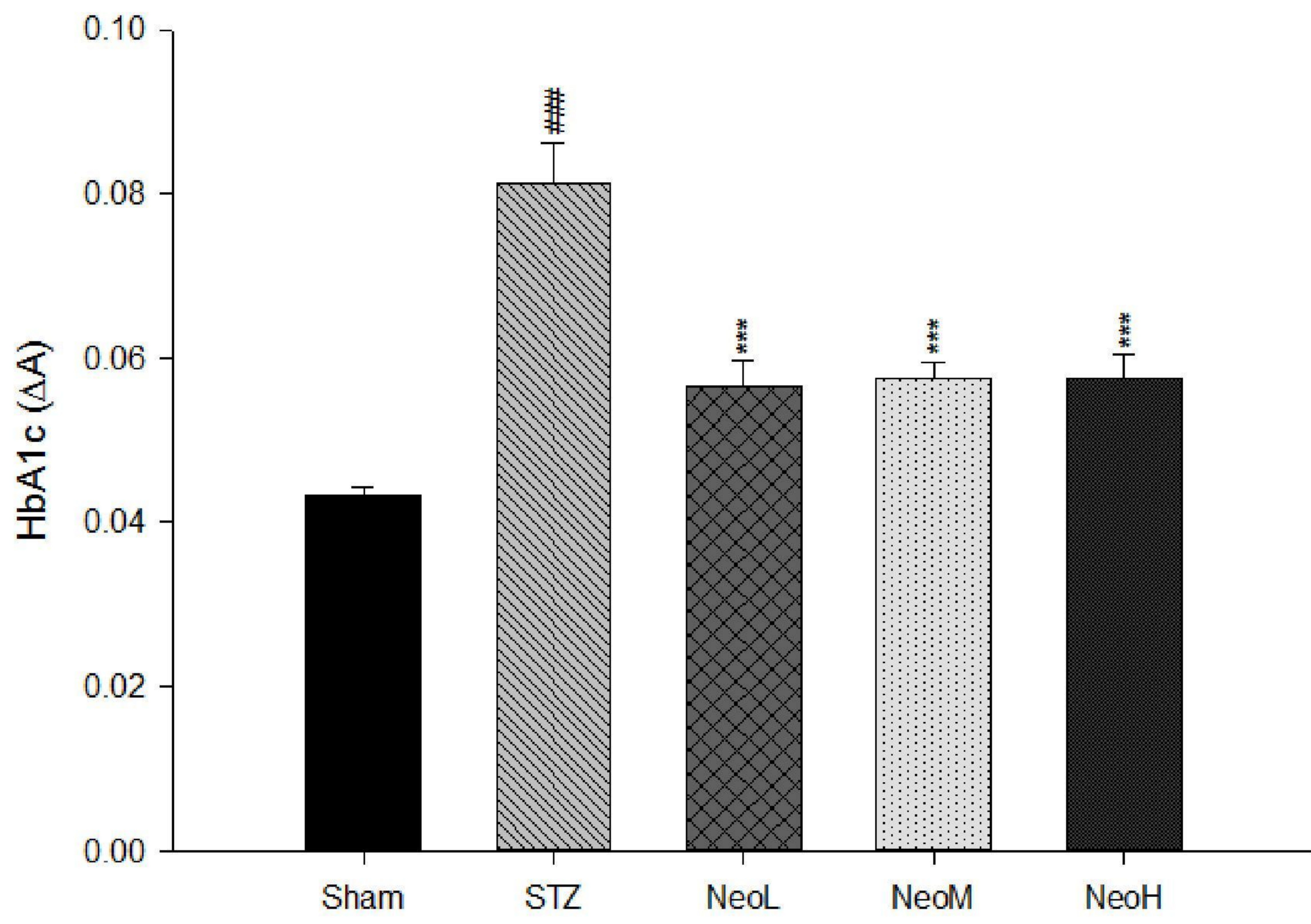
【圖1】



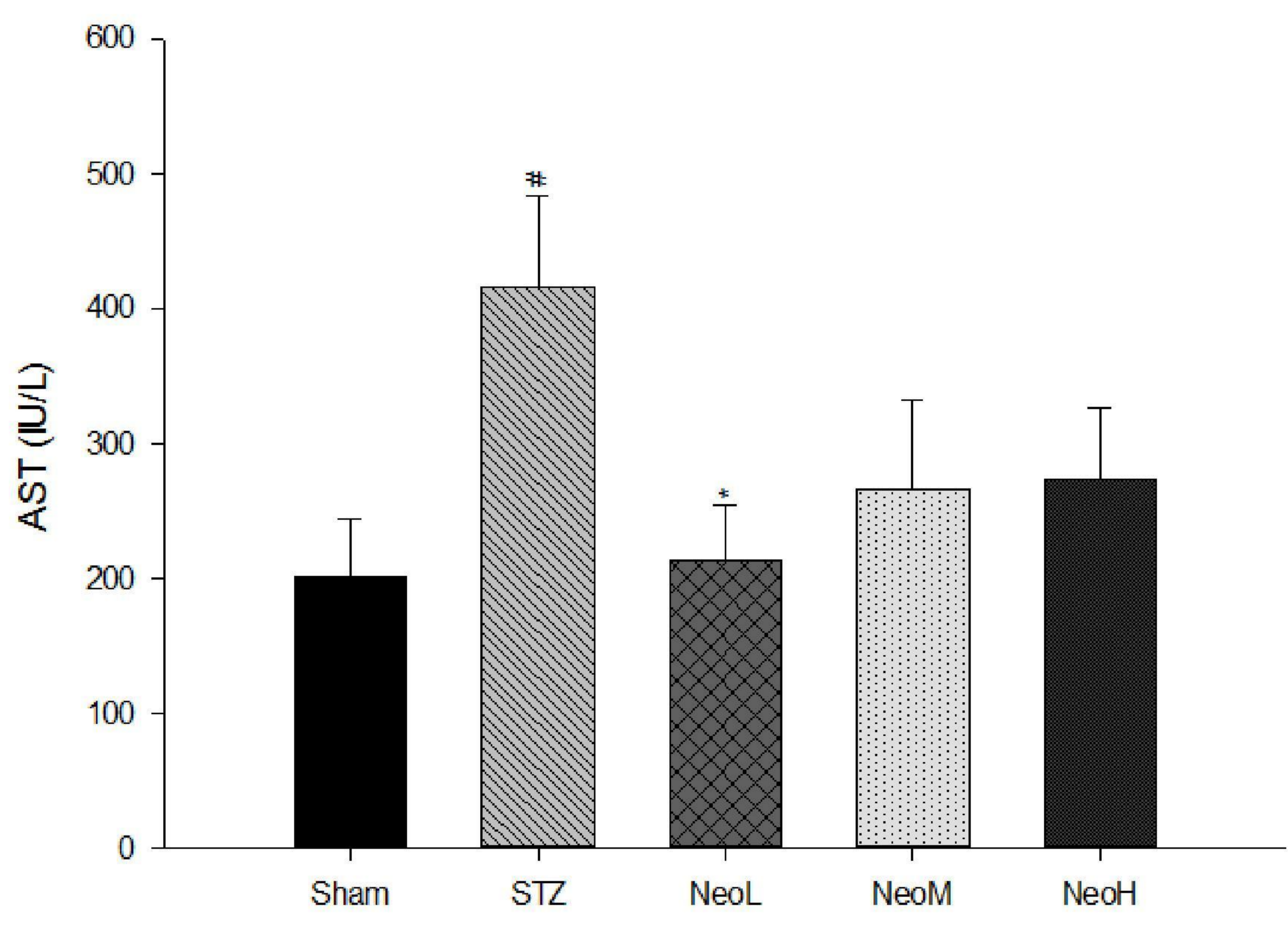
【圖2】



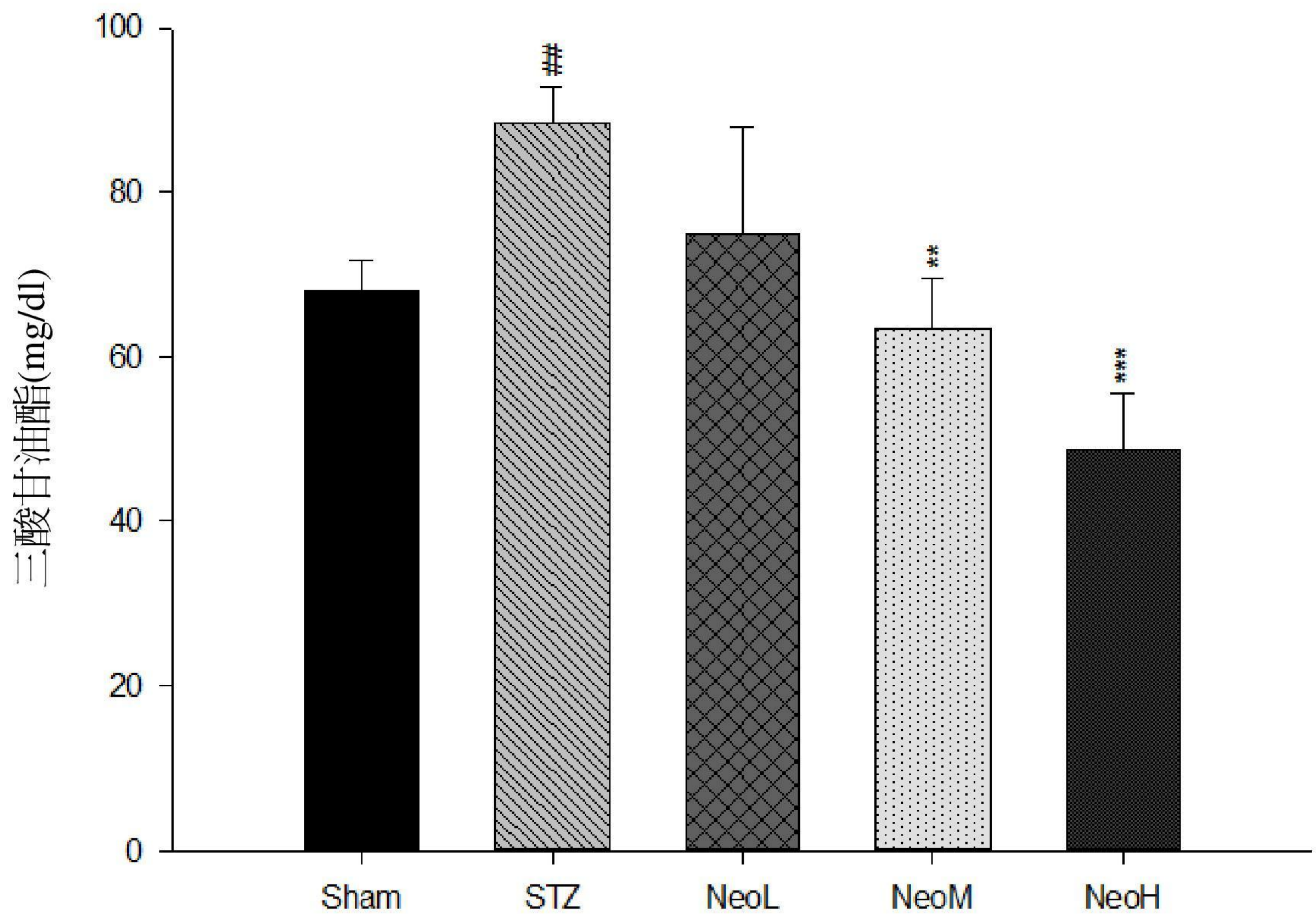
【圖3】



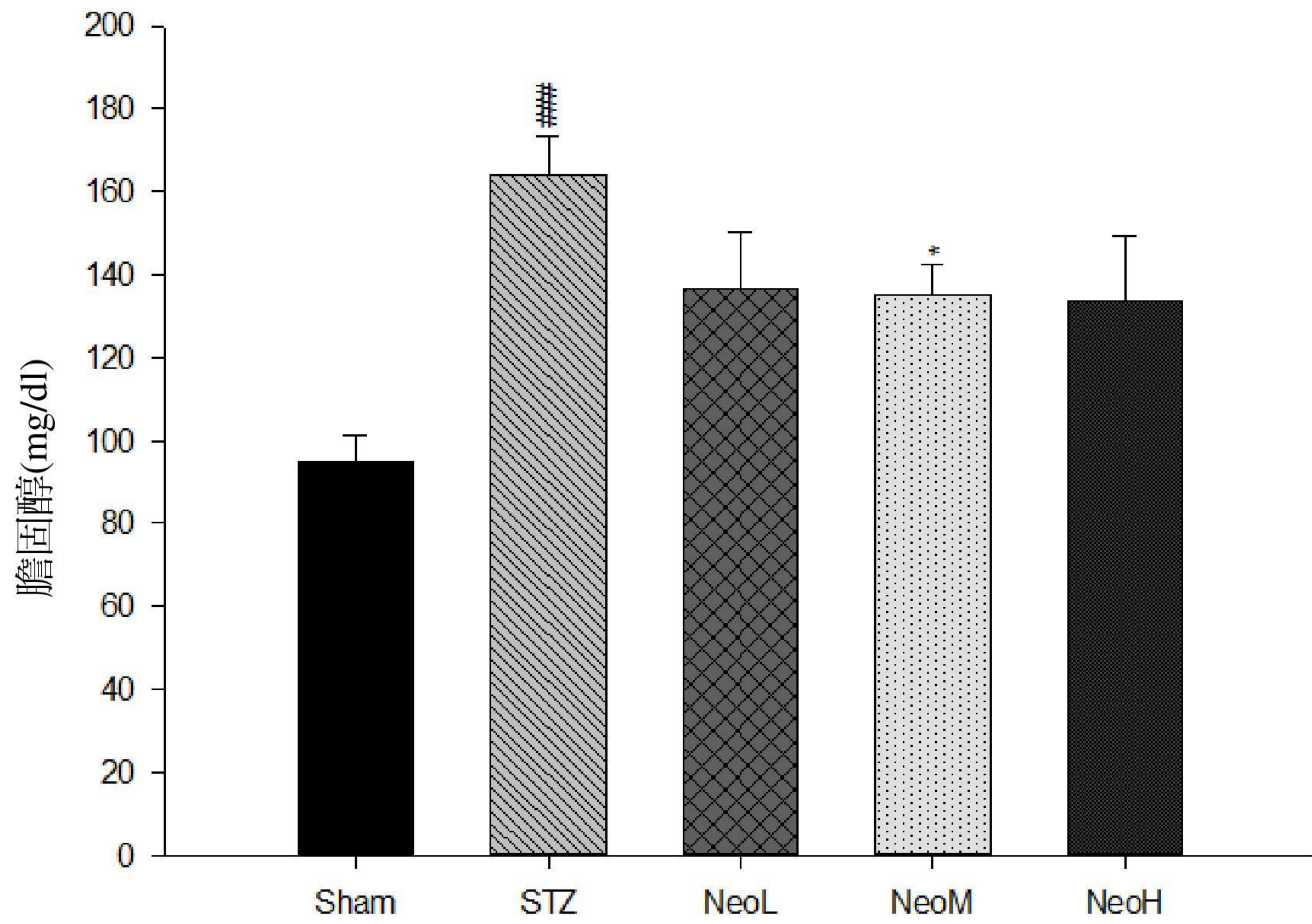
【圖 4】



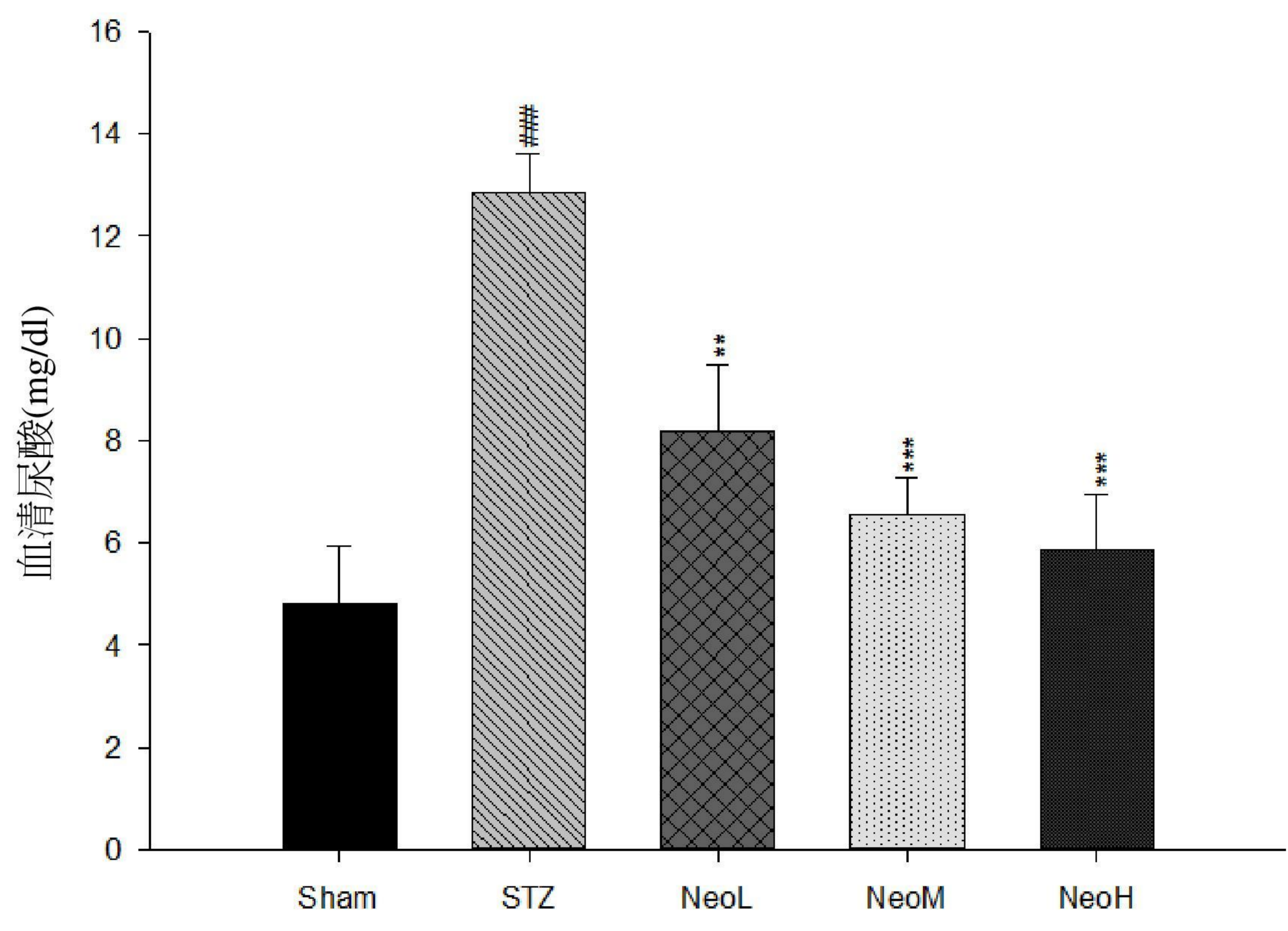
【圖 5】



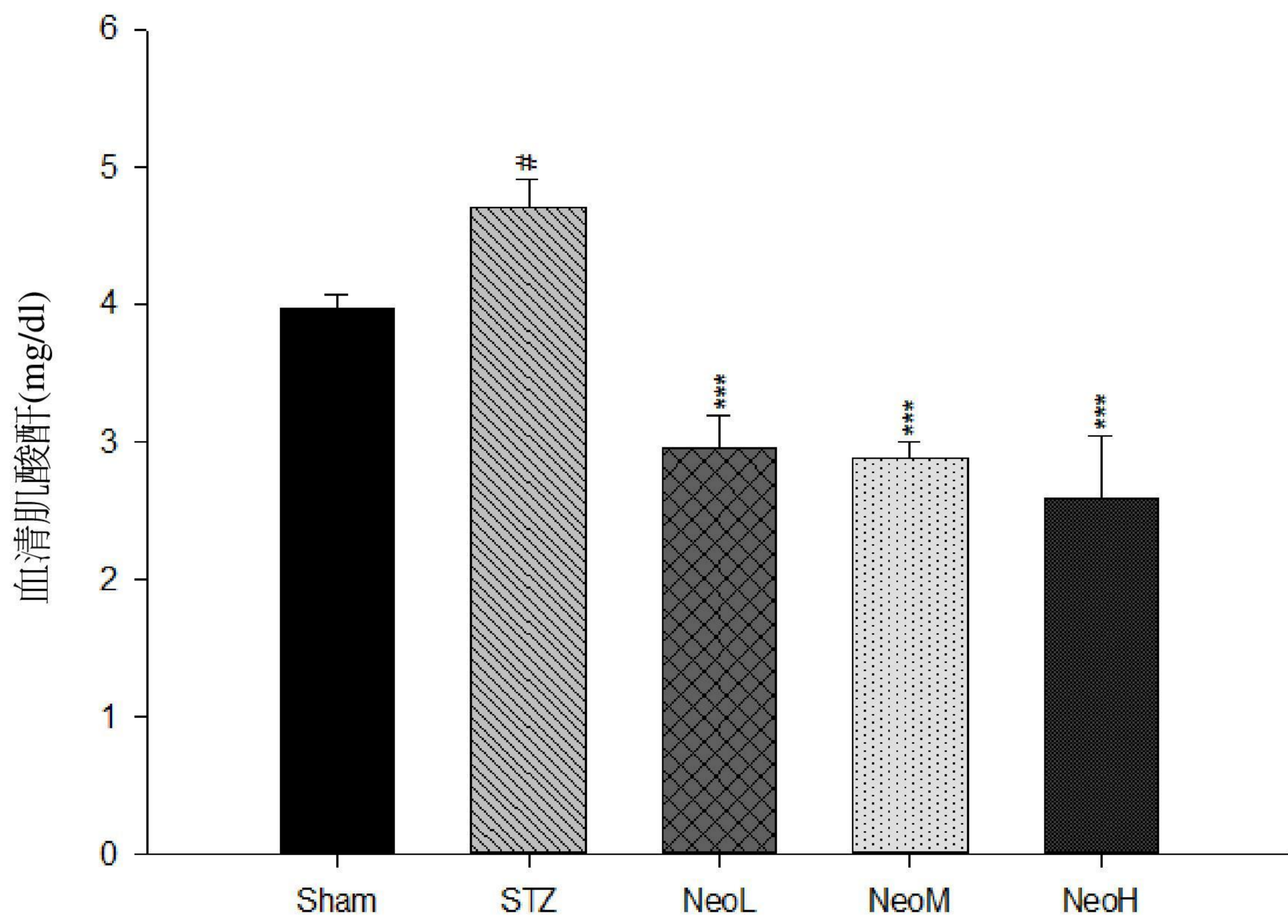
【圖 6】



【圖 7】



【圖 8】



【圖 9】