

## (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  
2016年8月11日 (11.08.2016)



(10) 国际公布号  
WO 2016/124080 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/704 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)  
A61K 36/734 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)  
A61K 36/284 (2006.01) A61K 36/708 (2006.01)  
A61K 36/899 (2006.01) A61K 36/185 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/071569

(22) 国际申请日: 2016年1月21日 (21.01.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510065281.3 2015年2月6日 (06.02.2015) CN

(72) 发明人; 及

(71) 申请人: 富力 (FU, Li) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。

(72) 发明人: 惠敏 (HUI, Min); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。

王凯乾 (WANG, Kaiqian); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。

刘正贤 (LIU, Zhengxian); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。

鲁明明 (LU, Mingming); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。

盖鑫 (GAI, Xin); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。

柳洋 (LIU, Yang); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。

鲁岐 (LU, Qi); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。

刘国友 (LIU, Guoyou); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号,

Liaoning 116600 (CN)。王硕 (WANG, Shuo); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。樊宏宇 (FAN, Hongyu); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。

(74) 代理人: 北京元本知识产权代理事务所 (BEIJING YUANBEN INTELLECTUAL PROPERTY LAW OFFICE); 中国北京市海淀区花园路12号时代玉成403, Beijing 100088 (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, 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, 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 20(R)-GINSENOSIDE Rg3 IN PREPARATION OF DRUG FOR PREVENTING OR/AND TREATING OBESITY AND DRUG

(54) 发明名称: 20(R)-人参皂苷 Rg3 在制备预防或/和治疗肥胖症药物中的应用及药物

(57) Abstract: Provided is a use of 20(R)-ginsenoside Rg3 in the preparation of a drug or health food for preventing or/and treating obesity. Experiments have proven that 20(R)-ginsenoside Rg3 has the advantages of having a remarkable effect on treating obesity and has few side effects, and can be used as the single active ingredient or in combination with other active ingredients.

(57) 摘要: 20(R)-人参皂苷 Rg3 在制备预防或/和治疗肥胖症药物或保健食品中的应用。试验证明, 20(R)-人参皂苷 Rg3 治疗肥胖症的疗效显著, 副作用小, 可作为单一活性成分, 或与其他活性成分组合。



WO 2016/124080 A1

## 20(R)-人参皂苷 Rg3 在制备预防或/和治疗肥胖症药物中的应用及药物

### 技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种治疗肥胖症的药物或保健食品，特别涉及一种中药人参提取成分在预防或/和治疗肥胖症药物或保健食品中的应用。

### 背景技术

肥胖症俗称富贵病，随着人们的生活水平不断的改善，肥胖已经越来越受到关注，可以预言肥胖将成为 21 世纪影响身体健康的主要原因之一。肥胖症是由于遗传和环境因素共同作用，导致体内脂肪堆积过多和(或)分布异常，体重增加的结果。世界卫生组织认为肥胖病是大多数发达国家和发展中国家的流行病。目前，全世界有 10 亿人超重，我国成人超重和肥胖者近 15%，粗略估计，全国目前拥有超重者至少在 2~3 亿人，肥胖症患者至少在 3~4 千万人，亦有资料表明是 7000 万人。肥胖不仅影响体态和活动，机体脂肪堆积会带来一系列生理功能的改变。同时肥胖病还增加了一些疾病的发生率，如冠状动脉性疾病、心跳骤停、动脉性高血压、周围血管性疾病、高脂血症、糖尿病、痛风、肺功能不全、睡眠呼吸骤停、骨关节炎、胆囊炎以及抵抗力低下而感染、胆石症、慢性静脉淤滞性溃疡、胃食管反流、性激素失调导致痛经、多毛症、不育症和尿急、尿频。此外，子宫内膜癌、结肠癌、前列腺癌及乳腺癌在肥胖病人的发生率均有可能增高，闭经后肥胖可增加肥胖患者子宫癌和乳腺癌的危险性。肥胖患者肝脏脂肪堆积过多，肝内脂肪酸合成增加，氧化障碍，分解、输出减少，均可引起各种形式的脂肪酸其中主要是甘油三脂在肝内的堆积。这些脂肪酸和脂肪酸的氧化产物可以破坏肝细胞生物膜，从而产生细胞毒性。过多的甘油三脂沉积在肝内，聚集成脂肪小滴，其逐渐增大，可使肝细胞肿胀；脂肪在肝内长期蓄积，影响肝脏的供氧、供血，加上自身代谢受到持续影响，这些均可引起炎症细胞浸润，变性坏死，造成脂肪性肝炎。一旦肝脏有纤维增生及假小叶形成，就形成脂肪肝。临床上一般采用体重指数(BMI)即体重/身高(m)<sup>2</sup> 和腰围来判定肥胖的程度。在我国，理想的 BMI 值为 21 kg/m<sup>2</sup>，BMI 值大于 24 则为肥胖。BMI 过高是 II 型糖尿病发病的主要危险因子。随着 BMI 的升高，糖尿病发病的可能性成倍增加。扣除年龄因素的影响，与 BMI 小于 21 的同性别的人相比，BMI 大于 35

的女性和男性患糖尿病的危险性分别升高 93 倍和 42 倍。另外，值得注意的是，脂肪组织的分布也是糖尿病发病的一个重要的危险因素，即使 BMI 控制在正常范围内，如果腰围大于 102cm，糖尿病的发病危险也会提高 3.5 倍。尤其老年肥胖糖尿病患者，由于肥胖，脂肪细胞浸润，细胞膜上的胰岛素受体数目减少，内源性和外源性胰岛素敏感性降低，致使血糖升高。对平均年龄为 62 岁的机关干部调查表明，一半以上超重和腹型肥胖者的 II 型糖尿病和空腹血糖过高的患病率明显高于非超重和非肥胖者，甘油三酯的升高率也明显增加。大多数肥胖患者机体耗氧量增加，心输出量增加。肥胖患者血容量的增加与体重成正比。血容量的增加导致心室充盈量的增加，而心室充盈量和心输出量的增加可引起心脏结构的改变，引起离心性肥大。研究表明，左心室的重量与 BMI 呈正比关系。当心输出量的增加合并外周血管阻力增加时，将导致高血压的发生，进而导致心室壁增厚，产生向心性肥大。在一项名为 Framingham 的心脏病研究中发现，体重的大小与充血性心力衰竭有直接关系。此外，由于左心室的肥大可增加冠心病和心律失常等的发生机率。肥胖妇女绝经后随年龄增大，腹腔内脂肪含量增加，心血管病的危险因素增加。因此，肥胖也与冠心病和心律失常有关。肥胖还可以引起睡眠-呼吸紊乱"胸壁和腹部的脂肪堆积影响了胸廓和膈肌的运动。一般的肥胖多无明显临床表现，而对于少数极度肥胖者可引起通气功能的障碍，由此可使动脉氧饱和度下降和二氧化碳饱和度升高，以及呼吸暂停等，最终出现持续的低氧和高二氧化碳血症。临床上称之为肥胖性换气不足 (obesity-hypoventilation) 综合症，又名 piekwickian 综合症。此外，肥胖还会引起一系列的心理和社会适应方面的问题，如自卑、健忘、智力低下、社会适应力下降等。

目前，对于肥胖症的治疗主要有饮食行为疗法，运动疗法，药物治疗和外科手术。对于大多数肥胖患者来说，减少热能摄入和增加体育运动是远远不够的，常常是停止减肥后体重迅速上升，甚至超过了减肥前的体重。而选择外科手术(常用的有垂直绑扎胃成形术和胃旁路术)又觉得风险太大，不易接受。而早期应用药物治疗可预防并发症的出现，增强患者的信心。鉴于目前的减肥药的有效性和长期使用的安全性尚未臻理想，因此应根据不同情况个体化选择治疗方案，同时必须坚持在控制饮食多运动的基础上使用减肥药。现在已开发上市的减肥药主要有以下两类：一是食欲抑制剂，这类药主要是通过调节下丘脑的摄食中枢使人们产生厌食症状以减少对食物的摄入，如芬氟拉明(fenfluramine)和西布曲明(sibutramine)等。由于食物含有很多

其他机体必需的营养成份，长期禁食对机体必将产生非常严重的后果，加上芬氟拉明及右旋芬氟拉明对心脏瓣膜的损伤，目前该药已于 1997 年被 FDA 禁止使用；西布曲明也因为口干，头痛，心悸，血压升高等不良反应，其应用受到很大限制。二是脂质吸收抑制剂，如奥利司他(Orlistat)，通过抑制肠道的脂肪酶使脂质在肠道的吸收减少，长期使用可引起体内脂溶性维生素等物质的缺乏，并由于有致结肠癌危险，美国消费者组织要求奥利司他撤出市场。

人参中药中名贵药材，人参皂苷作为人参的主要有效成分，被广泛研究和使用的，其中以 20(R)-人参皂苷 Rg3 最为引人瞩目，其作为人参的主要有效成分，安全性良好，已经被制成抗肿瘤口服制剂应用于临床，作为注射剂被深入研究。

本发明人采用先进的分离纯化技术从人参药材中提取其治疗肥胖症的有效成分 20(R)-人参皂苷 Rg3，可以为肥胖症患者提供一种高效低毒的药物。

## 发明内容

本发明的首要目的是针对现有肥胖症治疗中存在的技术问题，提供 20(R)-人参皂苷 Rg3 预防或/和治疗肥胖症疾病的新应用，并提供 20(R)-人参皂苷 Rg3 治疗肥胖症的性能和功效，即在治疗、调理和缓解肥胖症病症的药物或保健食品中的新应用。

为实现上述目的，本发明一方面提供一种 20(R)-人参皂苷 Rg3 在制备用于预防或/和治疗肥胖症药物或保健品中的应用。

在筛选具有预防或/和治疗肥胖症作用的天然活性成分的过程中，发明人发现人参的化学成分中 20(R)-人参皂苷 Rg3 具有强烈的抑制肥胖症的作用。

其中，所述药物由 20(R)-人参皂苷 Rg3 和药学上可接受的载体组成。

其中，所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 含量 $\geq 1\%$ ，优选为 $\geq 30\%$ ，进一步优选为 $\geq 60\%$ ，更进一步优选为 $\geq 80\%$ ，再更进一步优选为 $\geq 98\%$ 。

特别是，所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 含量为 1%~98%；优选为 30~80%，进一步优选为 60%。

特别是，药学上可接受的载体通常被保健专家认可用于这一目的且作为药剂的非活性成分。有关药学上可接受的载体的汇编可以在《药物赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical excipients, 第 2 版, 由 A. Wade 和 P.J. Weller 编

辑；American Pharmaceutical Association 出版，Washington and The Pharmaceutical Press, London ， 1994）等工具书中找到。

尤其是，所述的载体包括赋形剂，如淀粉、水等；润滑剂，如硬脂酸镁等；崩解剂，如微晶纤维素等；填充剂，如乳糖等；粘结剂，如预胶化淀粉、糊精等；甜味剂；抗氧化剂；防腐剂、矫味剂、香料等；

其中，所述药物以片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂、注射剂、喷雾剂、气雾剂、凝胶剂、霜剂、巴布剂、橡胶贴膏剂或贴膏剂形式存在。

特别是，所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 含量 $\geq 1\%$ ，优选为 $\geq 30\%$ ，进一步优选为 $\geq 60\%$ ，更进一步优选为 $\geq 80\%$ ，再更进一步优选为 $\geq 98\%$ 。

本发明另一方面提供一种含有 20(R)-人参皂苷 Rg3 的预防或/和治疗肥胖症疾病的药物或保健品。

其中，所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 含量 $\geq 1\%$ ，优选为 $\geq 30\%$ ，进一步优选为 $\geq 60\%$ ，更进一步优选为 $\geq 80\%$ ，再更进一步优选为 $\geq 98\%$ 。

特别是，所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 含量 $\geq 1\%$ ，优选为 1%~98%；优选为 30~80%，更进一步优选为 60%。

特别是，所述 20(R)-人参皂苷 Rg3 的重量与所述药物或保健品的总重量之比为 0.01~10: 100，优选为 0.1~10: 100，进一步优选为 1~10: 100。

特别是，所述药物或保健品中还包括生大黄提取物、槐米提取物、虎杖提取物、苍术提取物、泽泻提取物、草决明提取物、番泻叶提取物、薏苡仁提取物、生山楂提取物、女贞子提取物、山茱萸提取物、枸杞子提取物、菊花提取物大豆蛋白粉、大豆磷脂中的一种或多种。

所述药物可以采用本领域公知的方法制成各种剂型，如片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂、注射剂、喷雾剂、气雾剂、凝胶剂、霜剂、巴布剂、橡胶贴膏剂或贴膏剂等。

本发明还提供了一种治疗肥胖症疾病的方法，包括向受试者给予治疗有效量的 20(R)-人参皂苷 Rg3 的药物组合物，其治疗有效量为 0.06~12mg/kg.d，优选为 1~6mg/kg.d，进一步优选为 1.5~3mg/kg.d。

除非另外说明，本文所用的术语“治疗有效量”为需要产生有效作用的药物的用

量；“治疗有效量”是可以调整和变化的，最终由医务人员确定，其所考虑的因素包括给药途径和制剂的性质、接受者的体重、年龄等一般情况以及所治疗疾病的性质和严重程度。

与现有技术相比，本发明具有如下的明显优点：

1、本发明对已知化合物 20(R)-人参皂苷 Rg3 发掘了新的药用价值，将其用于缓解、治疗肥胖症，并可制备成用于预防或/和治疗肥胖症的药物或保健食品，从而为人参药材的应用开拓了一个新的领域。

2、本发明的系列试验研究证明 20(R)-人参皂苷 Rg3 具有显著的预防、治疗肥胖症的功效。

3、本发明的 20(R)-人参皂苷 Rg3 药理作用强，用于预防、调理和治疗肥胖症的功效显著，见效快、毒副作用小、安全性好，能够长期服用，具有良好的药用前景。

4、本发明的产品原料来源丰富、价廉、临床使用安全，制备工艺简单，可制成各种剂型，且服量小，使用方便，因此易于推广。

5、本发明既可采用单一成分的 20(R)-人参皂苷 Rg3 活性成分制备用于预防和治疗肥胖症的药物，又可采用 20(R)-人参皂苷 Rg3 与其它活性成分（例如与生大黄提取物、槐米提取物、虎杖提取物、苍术提取物、泽泻提取物、草决明提取物、番泻叶提取物、薏苡仁提取物、生山楂提取物、女贞子提取物、山茱萸提取物、枸杞子提取物、菊花提取物大豆蛋白粉、大豆磷脂中的一种或多种）共同组方，制备治疗肥胖症的复方药物。

## 具体实施方式

下面通过具体实施方式来进一步描述本发明所述配方的有益效果，这些实施例仅是范例性的，并不对本发明的范围构成任何限制。本领域技术人员应该理解的是，在不偏离本发明的配方思路、用途范围下可以对本发明技术方案的细节和形式进行修改或替换，但这些修改和替换均落入本发明的保护范围内。

### 实施例 1 Rg3 片剂

按照如下配比制备 Rg3 片剂：

人参皂苷 Rg3 (含量 98%)	500g
淀粉	1000g
滑石粉	1% (15g)
硬脂酸镁	1% (15g)

将人参皂苷 Rg3 和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

### 实施例 2 Rg3 颗粒剂

按照如下配比制备 Rg3 颗粒剂：

人参皂苷 Rg3 (含量 63%)	200g
微晶纤维素	1000g

将人参皂苷 Rg3 和微晶纤维素混合均匀后，制成颗粒装袋，制成 10000 袋。

### 实施例 3 Rg3 胶囊剂

按照如下配比制备 Rg3 胶囊剂：

人参皂苷 Rg3 (含量 98%)	10g
淀粉	1000g

将人参皂苷 Rg3 和淀粉混合均匀后装胶囊，制成 10000 粒。

### 实施例 4 Rg3 片剂

按照如下配比制备 Rg3 片剂：

人参皂苷 Rg3 (含量 1%)	30g
生大黄提取物	60g
生山楂提取物	400g
淀粉	1000g
滑石粉	1%(14.9g)
硬脂酸镁	1%(14.9g)

将人参皂苷 Rg3、生大黄提取物、生山楂提取物和淀粉混合均匀后制粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混匀后压制成 10000 片。

### 实施例 5 Rg3 胶囊剂

按照如下配比制备 Rg3 胶囊剂：

人参皂苷 Rg3（含量 63%）	30g
白术提取物	30g
淀粉	1000g

将人参皂苷 Rg3、白术提取物和淀粉混合均匀后装胶囊，制成 10000 粒。

### 实施例 6 Rg3 颗粒剂

按照如下配比制备 Rg3 颗粒剂：

人参皂苷 Rg3（含量 98%）	30g
薏苡仁提取物	100g
女贞子提取物	50g
大豆磷脂	20g
大豆蛋白粉	5000g

将人参皂苷 Rg3、薏苡仁提取物、女贞子提取物、大豆磷脂和大豆蛋白粉混合均匀制成颗粒后装袋，制成 10000 袋。

## 试验例 1 20(R)-人参皂苷 Rg3 治疗大鼠肥胖症的实验研究

### 1 实验材料

#### 1.1 药物与试剂

人参皂苷 Rg3（含量 >98%），大连富生天然药物开发有限公司生产，批号：20120303；以中国药品生物制品检定所提供的人参皂苷 Rg3 标准品对照并进行 HPLC 标定，含量为 98.2%；

阳性对照药：

奥利司他胶囊，重庆华森制药有限公司，批号：2011-1002；

戊巴比妥钠，上海化学试剂采购供应站分装厂进口分装，批号：120112；用时配成 0.4% 水溶液。

#### 1.2 动物

Wistar 大鼠，体重 200±20g，雌雄兼用，购自大连医科大学实验动物中心，质量合格证号：SCXK(13)2002-0002。

### 1.3 动物饲料

普通饲料购自大连医科大学实验动物中心，普通饲料的配比如下：面粉 19% 玉米面 23% 高粱粉 6% 麸皮 10% 大豆粕 15% 植物油 2% 鱼肝油 1% 鱼粉 10% 骨粉 1% 啤酒酵母 1% 食盐 1% 淀粉 6.6% 甘氨酸 3.4% 蛋氨酸 0.5% 碳酸钙 0.5%。

高脂高盐饲料，其配比如下：普通饲料 100g、熟猪油 10g、全脂奶粉 10g、鸡蛋 1 个、鱼肝油 10 滴、新鲜黄豆芽 250g、食盐 2.5%。将新鲜黄豆芽烘干，打碎按比例跟普通饲料混合备用，每日按比例称取混合饲料加入鸡蛋、奶粉、鱼肝油、食盐加水混合捏成长条状备用。

### 1.4 仪器

TP-100 台式电子称	湘仪天平仪器厂；
FA 1004 组织天平	上海天平仪器厂；
GF — DSOO 半自动生化分析仪	山东高密彩虹分析仪器有限公司；
101 — ZA 型数显电鼓风干燥箱	上海浦东荣丰科学仪器有限公司。

## 2 实验方法

### 2.1 分组与给药

将大鼠称重并随机分成 6 组，每组 10 只，分别为空白对照组、模型对照组、阳性药物对照组、人参皂苷 Rg3 高、中、低剂量组。空白对照组于实验开始后按 0.1ml/10g 灌胃给予纯净水；模型对照组按 0.1ml/10g 灌胃给予同体积纯净水；阳性药物对照组灌胃给予奥利司他 10mg/kg；人参皂苷 Rg3 高、中、低剂量组分别按 6mg/kg、3mg/kg、1.5mg/kg 灌胃给予人参皂苷 Rg3，每天一次。

### 2.2 造模方法

除空白对照组给予普通饲料外，其余各组均给予自制高脂高盐饲料，摄食、饮水不受限制，实验共 6 周。

### 2.3 观察指标

- (1) 一般情况；摄食量，饮水量，活动情况，粪便等；
- (2) 体重(g)、体长(cm)、Lee 指数 =  $(W/H^2)$  (其中，W 为大鼠体重；H 为大鼠体长)、腹围(cm)；

(3) 心脏湿重(g)、肝脏湿重(g)。

2.4 观察方法

每天测量摄食量，饮水量，观察鼠的一般状态。每周固定用电子称称量大鼠体重(w)，用软尺沿着大鼠股骨上缘围绕大鼠腹部，测得大鼠腹围；第六周末禁食12h后，用戊巴比妥钠 0.1ml/10g 腹腔注射麻醉，束缚在自制木板上，用软尺测鼠鼻至肛门的长度，测得体重长(H)；然后打开腹腔，拨离腹主动脉，进行腹主动脉采血，用离心机 2500 转/分，10 分钟离心分离血清，用移液器抽取血清放入炮弹管中，置于-20℃冰箱中保存备用；然后采摘大鼠心脏、肝脏，并用组织天平称湿重。

3 试验结果

3.1 试验大鼠的一般状态观察及饮食饮水变化

实验期间大鼠精神状态未见异常，模型对照组步态懒散，被毛蓬松，不爱活动，有时稀便，其余各给药组大鼠均较活跃，未见脱毛，无光泽，流涎，粪便形态改变等异常反应。实验过程中各给药组摄食量、饮水量和模型对照组没有差异，无统计学意义(P>0.05)，但高脂饲料各组摄食量、饮水量略多于正常饲料组。

3.2 人参皂苷 Rg3 对大鼠体重、体长、Lee 指数的影响

表 1 显示 20(R)-人参皂苷 Rg3 对大鼠的生长状况的影响，大鼠体重、体长、Lee 指数测定结果见表 1。

表 1 大鼠生长状况变化(  $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

组 别	体重	体长	Lee
空白对照组	258.62±25.31	23.32±0.34	0.47±0.27
模型对照组	292.42±29.14△	23.15±0.13	0.54±0.25△△
阳性药物对照组	251.65±26.67***	23.14±0.24	0.46±0.47***
Rg3 高剂量组	240.45±36.24***	23.57±0.63	0.46±0.19***
Rg3 中剂量组	251.83±27.38**	23.04±0.45	0.50±0.26**
Rg3 低剂量组	265.45±35.16*	23.28±0.47	0.51±0.34*

注：与模型组比较 \*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.00, 与空白对照组△P<0.01 △△P<0.001。

由表 1 可见，模型组大鼠体重和正常组大鼠体重比较有差异(P<0.01)；模型组大鼠 Lee 指数和正常组大鼠 Lee 指数比较有差异(P<0.001)，提示大鼠肥胖模型成功；人参皂苷 Rg3 高剂量组大鼠体重和模型组大鼠体重比较有差异(P<0.001)；高剂量组

大鼠 Lee 指数和模型组大鼠 Lee 指数比较有差异( $P<0.001$ )；人参皂苷 Rg3 中剂量组大鼠 Lee 指数和模型组大鼠 Lee 指数比较有差异( $P<0.01$ )；人参皂苷 Rg3 低剂量组大鼠 Lee 指数和模型组大鼠 Lee 指数比较有差异( $P<0.05$ )，提示 20(R)-人参皂苷 Rg3 高、中、低剂量能够显著降低大鼠体重、缩小 Lee 指数，具有减肥作用，由于各组体长没有差异，提示 20(R)-人参皂苷 Rg3 不影响动物的生长。

### 3.3 人参皂苷 Rg3 对大鼠内脏湿重的影响

20(R)-人参皂苷 Rg3 对大鼠内脏湿重的影响试验结果见表 2

表 2 大鼠内脏湿重变化( $\bar{X}\pm SD$ )

组 别	心脏湿重	肝脏湿重
空白对照组	0.96±0.12	7.44±0.87
模型对照组	1.08±0.11△	8.68±0.57△
阳性药物对照组	0.95±0.13**	7.25±0.84**
Rg3 高剂量组	0.96±0.10**	7.20±0.65**
Rg3 中剂量组	0.98±0.08*	7.29±0.47*
Rg3 低剂量组	1.04±0.13	8.40±0.52

注：与模型组比较\* $P<0.05$ \*\* $P<0.01$ 与空白对照组比较△ $P<0.05$

由表 2 可见，模型组大鼠心脏，肝脏和正常组比较有差异( $P<0.05$ )，提示高脂饲料增加肥胖大鼠内脏患病风险；人参皂苷 Rg3 高剂量组大鼠肝脏和模型组大鼠肝脏比较有差异( $P<0.01$ )，提示 20(R)-人参皂苷 Rg3 能够降低肝脏湿重，改善内脏脂肪代谢紊乱，具有减肥的功效，可用于治疗肥胖症。

## 权利要求书

- 1、20(R)-人参皂苷 Rg3 在制备用于预防或/和治疗肥胖症药物或保健品中的应用。
- 2、根据权利要求 1 所述的应用,其特征是所述药物由 20(R)-人参皂苷 Rg3 和药学上可接受的载体组成。
- 3、根据权利要求 1 或 2 所述的应用,其特征是所述药物以片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂、注射剂、喷雾剂、气雾剂、凝胶剂、霜剂、巴布剂、橡胶贴膏剂或贴膏剂形式存在。
- 4、根据权利要求 1 或 2 所述的应用,其特征是所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 的含量 $\geq 1\%$ 。
- 5、根据权利要求 4 所述的应用,其特征是所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 的含量为 1%~98%。
- 6、一种预防或/和治疗肥胖症的药物或保健品,其特征是含有 20(R)-人参皂苷 Rg3。
- 7、根据权利要求 6 所述的药物或保健品,其特征是所述 20(R)-人参皂苷 Rg3 的重量与所述药物或保健品的总重量之比为 0.01~10: 100。
- 8、根据权利要求 6 所述的药物或保健品,其特征是所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 的含量为 $\geq 1\%$ 。
- 9、根据权利要求 8 所述的药物或保健品,其特征是所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 的含量为 1%~98%。
- 10、根据权利要求 6 所述的药物或保健品,其特征是还包括生大黄提取物、槐米提

取物、虎杖提取物、苍术提取物、泽泻提取物、草决明提取物、番泻叶提取物、薏苡仁提取物、生山楂提取物、女贞子提取物、山茱萸提取物、枸杞子提取物、菊花提取物、大豆蛋白粉、大豆磷脂中的一种或多种。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/071569

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/704 (2006.01) i; A61K 36/734 (2006.01) i; A61K 36/284 (2006.01) i; A61K 36/899 (2006.01) i; A61P 3/04 (2006.01) i; A23L 1/30 (2006.01) i; A61K 36/708 (2006.01) n; A61K 36/185 (2006.01) n

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; A23L

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)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, STN; 20 (R), Rg3, ginsenoside, ginseng, saponin, propanaxadiol, obesity, adiposity, antiobesity, overweight, obese, cas: 38243-03-7

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101530389 A (SHENYANG WANJIA INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY) 16 September 2009 (16.09.2009) description, page 1, the second paragraph, and embodiment 1	6-9
Y	CN 101530389 A (SHENYANG WANJIA INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY) 16 September 2009 (16.09.2009) description, page 1, the second paragraph, and embodiment 1	1-5, 10
X	CN 103845348 A (FU, Li) 11 June 2014 (11.06.2014) claims 1-4, 7, 8, and embodiments 1-3	6-9
Y	CN 102599303 A (JILIN AGRICULTURAL UNIVERSITY) 25 July 2012 (25.07.2012) description, paragraph [0031]	1-10
Y	HWANG, Jin-Taek et al. "Antiobesity Effect of Ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR- $\gamma$ Signal Pathways" Phyother. Res., vol. 23, 10 October 2008 (10.10.2008) pages 262-266	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">22 March 2016</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">29 March 2016</p>
<p>Name and mailing address of the ISA</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China</p> <p>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao</p> <p>Haidian District, Beijing 100088, China</p> <p>Facsimile No. (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">OUYANG, Xueyu</p> <p>Telephone No. (86-10) 62413734</p>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2016/071569

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KIM, Min et al., "The ginsenoside Rg3 has a stimulatory effect on insulin signaling in L6 myotubes," Biochemical and Biophysical Research Communications., vol. 389, 21 August 2009 (21.08.2009) pages 70-73	1-10
Y	WO 2008/140178 A1 (GINSENG SCIENCE INC.) 20 November 2008 (20.11.2008) description, paragraphs [0026], [0058], [0060], and [0120]-[0238]	1-10
Y	KR 20130086726 A (ARIBIO INC. et al.) 05 August 2013 (05.08.2013) description, paragraphs [0257]-[0265]	1-10
Y	WO 2004/095949 A1 (KIM, JAE BAEG; HASEGAWA, HIDEO) 11 November 2004 (11.11.2004) the abstract	1-10
Y	LI, Songwei et al., "The Development of Studies on Treating Simple Obesity with TCM", Journal of Henan University of Chinese Medicine, vol. 20, no. 117, 31 March 2005 (31.03.2005), pages 85-88	10
Y	LIU, Xinqi et al., "Research on Nutrition and Health Benefits of Soy Protein", Journal of Beijing Technology and Business University(Natural Science Edition), vol. 30, no. 2, 31 March 2012 (31.03.2012), pages 1-5	10
Y	XUE, Li et al., "With coalition forces and take advantage of the strengths", Soybean Bulletin, vol. 1, 31 December 2009 (31.12.2009) pages 8-10	10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.  
PCT/CN2016/071569

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101530389 A	16 September 2009	CN 101530389 B	15 February 2012
CN 103845348 A	11 June 2014	None	
CN 102599303 A	25 July 2012	None	
WO 2008/140178 A1	20 November 2008	KR 20080099362 A	13 November 2008
		KR 100877604 B1	09 January 2009
KR 20130086726 A	05 August 2013	KR 1457621 B1	10 November 2014
WO 2004/095949 A1	11 November 2004	KR 20030041923 A	27 May 2003
		KR 100618171 B1	29 August 2006

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/704(2006.01)i; A61K 36/734(2006.01)i; A61K 36/284(2006.01)i; A61K 36/899(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A23L 1/30(2006.01)i; A61K 36/708(2006.01)n; A61K 36/185(2006.01)n</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P; A23L</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, STN; 人参皂甙, 人参皂苷, 20 (R), Rg3, 肥胖, 减肥, 超重, 生大黄, 槐米, 虎杖, 苍术, 泽泻, 草决明, 番泻叶, 薏苡仁, 生山楂, 女贞子, 山茱萸, 枸杞子, 菊花, 大豆蛋白, 大豆磷脂; ginsenoside, ginseng, saponin, propanaxadiol, obesity, adiposity, antiobesity, overweight, obese, cas: 38243-03-7</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 101530389 A (沈阳市万嘉生物技术研究所以) 2009年 9月 16日 (2009 - 09 - 16) 说明书第1页第2段, 实施例1</td> <td>6-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101530389 A (沈阳市万嘉生物技术研究所以) 2009年 9月 16日 (2009 - 09 - 16) 说明书第1页第2段, 实施例1</td> <td>1-5, 10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103845348 A (富力) 2014年 6月 11日 (2014 - 06 - 11) 权利要求1-4、7-8, 实施例1-3</td> <td>6-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102599303 A (吉林农业大学) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 说明书第[0031]段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>HWANG, Jin-Taek等, . "Antiobesity Effect of Ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-<math>\gamma</math> Signal Pathways, " Phytother. Res., 第23卷, 2008年 10月 10日 (2008 - 10 - 10), 第262-266页</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 101530389 A (沈阳市万嘉生物技术研究所以) 2009年 9月 16日 (2009 - 09 - 16) 说明书第1页第2段, 实施例1	6-9	Y	CN 101530389 A (沈阳市万嘉生物技术研究所以) 2009年 9月 16日 (2009 - 09 - 16) 说明书第1页第2段, 实施例1	1-5, 10	X	CN 103845348 A (富力) 2014年 6月 11日 (2014 - 06 - 11) 权利要求1-4、7-8, 实施例1-3	6-9	Y	CN 102599303 A (吉林农业大学) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 说明书第[0031]段	1-10	Y	HWANG, Jin-Taek等, . "Antiobesity Effect of Ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR- $\gamma$ Signal Pathways, " Phytother. Res., 第23卷, 2008年 10月 10日 (2008 - 10 - 10), 第262-266页	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 101530389 A (沈阳市万嘉生物技术研究所以) 2009年 9月 16日 (2009 - 09 - 16) 说明书第1页第2段, 实施例1	6-9																		
Y	CN 101530389 A (沈阳市万嘉生物技术研究所以) 2009年 9月 16日 (2009 - 09 - 16) 说明书第1页第2段, 实施例1	1-5, 10																		
X	CN 103845348 A (富力) 2014年 6月 11日 (2014 - 06 - 11) 权利要求1-4、7-8, 实施例1-3	6-9																		
Y	CN 102599303 A (吉林农业大学) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 说明书第[0031]段	1-10																		
Y	HWANG, Jin-Taek等, . "Antiobesity Effect of Ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR- $\gamma$ Signal Pathways, " Phytother. Res., 第23卷, 2008年 10月 10日 (2008 - 10 - 10), 第262-266页	1-10																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 3月 22日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 3月 29日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>欧阳雪宇</p> <p>电话号码 (86-10)62413734</p>																		

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	KIM, Min等, . "The ginsenoside Rg3 has a stimulatory effect on insulin signaling in L6 myotubes, " Biochemical and Biophysical Research Communications., 第389卷, 2009年 8月 21日 (2009 - 08 - 21), 第70-73页	1-10
Y	WO 2008/140178 A1 (GINSENG SCIENCE INC.) 2008年 11月 20日 (2008 - 11 - 20) 说明书第[26], [58], [60], [120]-[238]段	1-10
Y	KR 20130086726 A (ARIBIO INC. 等) 2013年 8月 5日 (2013 - 08 - 05) 说明书第[0257]-[0265]段	1-10
Y	WO 2004/095949 A1 (KIM, JAE BAEG; HASEGAWA, HIDEO) 2004年 11月 11日 (2004 - 11 - 11) 摘要	1-10
Y	李松伟等, . "中医药治疗单纯性肥胖症研究近况, " 河南中医学院学报., 第20卷, 第117期, 2005年 3月 31日 (2005 - 03 - 31), 第85-88页	10
Y	刘新旗等, . "大豆蛋白的营养保健功能研究现状, " 北京工商大学学报(自然科学版)., 第30卷, 第2期, 2012年 3月 31日 (2012 - 03 - 31), 第1-5页	10
Y	薛莉等, . "借助联盟力量 发挥优势强项, " 大豆科技., 第1期, 2009年 12月 31日 (2009 - 12 - 31), 第8-10页	10

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/071569

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	101530389	A	2009年 9月 16日	CN	101530389	B	2012年 2月 15日
CN	103845348	A	2014年 6月 11日	无			
CN	102599303	A	2012年 7月 25日	无			
WO	2008/140178	A1	2008年 11月 20日	KR	20080099362	A	2008年 11月 13日
				KR	100877604	B1	2009年 1月 9日
KR	20130086726	A	2013年 8月 5日	KR	1457621	B1	2014年 11月 10日
WO	2004/095949	A1	2004年 11月 11日	KR	20030041923	A	2003年 5月 27日
				KR	100618171	B1	2006年 8月 29日