

(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
2024 年 12 月 12 日 (12.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/251233 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 45/06 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/097946

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 7 日 (07.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310675272.0 2023年6月8日 (08.06.2023) CN

(71) 申请人: 成都微芯药业有限公司 (CHENGDU CHIPSCREEN PHARMACEUTICAL LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区新通南一路 18 号, Sichuan 610000 (CN)。

(72) 发明人: 黄圣健 (HUANG, Shengjian); 中国四川省成都市高新区新通南一路 18 号, Sichuan 610000 (CN)。毛旭华 (MAO, Xuhua); 中国四川省成都市高新区新通南一路 18 号, Sichuan 610000 (CN)。熊秋韵 (XIONG, Qiuyun); 中国四川省成都市高新区新通南一路 18 号, Sichuan 610000 (CN)。张倩 (ZHANG, Qian); 中国四川省成都市高新区新通南一路 18 号, Sichuan 610000 (CN)。潘德思 (PAN, Desi); 中国四川省成都市高新区新通南一路 18 号, Sichuan 610000 (CN)。鲁先平

(LU, Xianping); 中国四川省成都市高新区新通南一路 18 号, Sichuan 610000 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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 PPAR FULL AGONIST IN COMBINATION WITH THR- β AGONIST IN RESISTING OF METABOLIC-RELATED DISEASES

(54) 发明名称: PPAR全激动剂联合THR- β 激动剂在抗代谢相关疾病中的用途

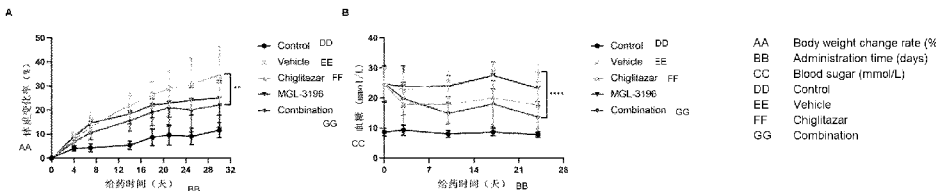


图 1

(57) Abstract: The use of a PPAR full agonist in combination with a THR- β agonist in the preparation of a drug for preventing and/or improving and/or treating metabolic-related diseases. The PPAR full agonist in combination with the THR- β agonist can comprehensively and better reduce the body weight of diabetic mice, control blood sugar, regulate blood lipids, reduce liver and kidney injury and lipid accumulation in the liver, and reduce the liver NAS score and fibrosis, indicating that the PPAR full agonist in combination with the THR- β agonist has the potential to improve and treat metabolic-related diseases.

(57) 摘要: PPAR全激动剂联合THR- β 激动剂在制备预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病的药物中的用途。PPAR全激动剂联合THR- β 激动剂能够全面更好地降低糖尿病小鼠体重、控制血糖、调节血脂、减少肝肾损伤和肝脏脂质累积、降低肝脏NAS评分和纤维化, 说明PPAR全激动剂联合THR- β 激动剂有潜力改善和治疗代谢相关疾病。

PPAR 全激动剂联合 THR- β 激动剂在抗代谢相关疾病中的用途

技术领域

本发明涉及药物应用领域，尤其涉及 PPAR 全激动剂联合 THR- β 激动剂在预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病中的用途。

背景技术

代谢相关疾病是影响 21 世纪人类健康的重要疾病之一，预计全球 1/3 至 1/4 人口会罹患各种代谢相关疾病，如肥胖、糖尿病、高脂血症、慢性肾病和非酒精性脂肪肝/非酒精性脂肪性肝炎 (NAFLD/NASH) 以及相应的并发症。其中肥胖、慢性肾病和 NASH 等这些疾病目前没有安全有效的疗法，有巨大的临床需求。虽然通过生活习惯的改变和干预能一定程度缓解这些疾病，但饮食或运动干预不佳的患者，依旧需要药物治疗。

PPAR 有三种亚型：PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR β/δ ，每种亚型有其独特的生物学功能。由深圳微芯生物科技股份有限公司研发的西格列他钠是 PPAR 全激动剂，而且全面激动三个亚型。西格列他钠作为全球首个上市的 PPAR 全激动剂，能够有效调节糖尿病患者的血糖和改善胰岛素抵抗。另外，PPAR 也能够调节各类疾病产生的炎症反应。

THR (甲状腺激素受体) 作为另一类核激素受体超家族，在个体生长和发育中扮演了重要的角色。其中 THR- β 主要在肝脏中表达，调节肝脏的脂质生成和运输，从而达到降解肝脏脂肪堆积、炎症和纤维化等情况，同时也能够改善血脂和其他代谢疾病相关症状。

基于 PPAR 和 THR- β 不同的作用机制，以及代谢疾病机制的复杂性，PPAR 全激动剂联合 THR- β 激动剂能否用于治疗代谢相关疾病尚不清楚。

发明内容

针对上述情况，本发明提供了一种预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病的联合用药。

第一方面，本发明提供了 PPAR 全激动剂联合 THR- β 激动剂在制备预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病的药物中的用途。

进一步的，上述用途中，所述 PPAR 全激动剂选自西格列羧、非诺贝特、吉非罗齐、非诺贝酸、氟芬那酸、布洛芬、苯扎贝特、吲哚美辛、罗格列酮、

环丙贝特、丙戊酸、右旋布洛芬、胺碘酮、普拉睾酮、 α -月见草油酸、PPM-204、克利贝特、没药、棕榈酸、非诺洛芬、月桂酸、硬脂酸、氯贝丁酯、二十二碳六烯酸、油酸、曲格列酮、 ω -3 脂肪酸、二十碳五烯酸、肉豆蔻酸、花生四烯酸、异黄酮、阿格列扎、瑞格列扎、GFT505、莫格列扎、厄罗他非、邻苯二甲酸、拉格列扎、替格列扎、GW-590735、白细胞三烯 B₄、辛酸、GW501516、白藜芦醇、N,N-双(3-(D-葡萄糖酰胺)丙基)脱氧胆酰胺或上述化合物在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合。

进一步的，上述用途中，所述 PPAR 全激动剂为西格列羧或其在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合。

进一步的，上述用途中，所述药学上可接受的盐为碱金属盐、碱土金属盐、铵盐或季铵盐中的任意一种。优选为碱金属盐。进一步优选为钠盐或钾盐。

进一步的，上述用途中，所述 PPAR 全激动剂为西格列他钠、西格列他钾或其左旋体。

进一步的，上述用途中，所述 THR- β 激动剂选自 MGL-3196、ASC-41、HSK-31679、MB-07811、TERN-501、ABX-002、ALG-055009、ECC-4703、Kylo-0603、Sobetirome、VK-0214 或上述化合物在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合。

进一步的，上述用途中，所述 THR- β 激动剂为 MGL-3196 或其在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合。

进一步的，上述用途中，所述 THR- β 激动剂为 MGL-3196。

进一步的，上述用途中，所述 PPAR 全激动剂的单位剂量为 1-50mg。优选为 4-25mg。

进一步的，上述用途中，所述 THR- β 激动剂单位剂量为 1-200mg。优选为 5-150mg。

更进一步的，上述用途中，所述西格列他钠的单位剂量为 5-50mg。优选为 10-20mg。更优选为 16mg。

更进一步的，上述用途中，所述 MGL-3196 的单位剂量为 50-150mg。优选为 70-110mg。更优选为 80mg 或 100mg。

进一步的，上述用途中，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿

病、非酒精性脂肪肝（NAFLD）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和/或慢性肾病。再进一步的，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和/或慢性肾病。更进一步的，所述代谢相关疾病为糖尿病或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）。

第二方面，本发明提供了一种药物组合物，包含作为活性成分的 PPAR 全激动剂和 THR- β 激动剂，以及一种或多种可药用的赋型剂或载体。

进一步的，上述药物组合物中，所述 PPAR 全激动剂选自西格列羧、非诺贝特、吉非罗齐、非诺贝酸、氟芬那酸、布洛芬、苯扎贝特、吲哚美辛、罗格列酮、环丙贝特、丙戊酸、右旋布洛芬、胺碘酮、普拉睾酮、 α -月见草油酸、PPM-204、克利贝特、没药、棕榈酸、非诺洛芬、月桂酸、硬脂酸、氯贝丁酯、二十二碳六烯酸、油酸、曲格列酮、 ω -3 脂肪酸、二十碳五烯酸、肉豆蔻酸、花生四烯酸、异黄酮、阿格列扎、瑞格列扎、GFT505、莫格列扎、厄罗他非、邻苯二甲酸、拉格列扎、替格列扎、GW-590735、白细胞三烯 B₄、辛酸、GW501516、白藜芦醇、N,N-双(3-(D-葡萄糖酰胺)丙基)脱氧胆酰胺或上述化合物在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合。

进一步的，上述药物组合物中，所述 PPAR 全激动剂为西格列羧或其在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合。

进一步的，上述药物组合物中，所述药学上可接受的盐为碱金属盐、碱土金属盐、铵盐或季铵盐中的任意一种。优选为碱金属盐。进一步优选为钠盐或钾盐。

进一步的，上述药物组合物中，所述 PPAR 全激动剂为西格列他钠、西格列他钾或其左旋体。

进一步的，上述药物组合物中，所述 THR- β 激动剂选自 MGL-3196、ASC-41、HSK-31679、MB-07811、TERN-501、ABX-002、ALG-055009、ECC-4703、Kylo-0603、Sobetirome、VK-0214 或上述化合物在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合。

进一步的，上述药物组合物中，所述 THR- β 激动剂为 MGL-3196 或其在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合。

进一步的，上述药物组合物中，所述 THR- β 激动剂为 MGL-3196。

进一步的，上述药物组合物中，所述 PPAR 全激动剂的单位剂量为 1-50mg。优选为 4-25mg。

进一步的，上述药物组合物中，所述 THR- β 激动剂单位剂量为 1-200mg。优选为 5-150mg。

更进一步的，上述药物组合物中，所述西格列他钠的单位剂量为 5-50mg。优选为 10-20mg。更优选为 16mg。

更进一步的，上述药物组合物中，所述 MGL-3196 的单位剂量为 50-150mg。优选为 70-110mg。更优选为 80mg 或 100mg。

进一步的，上述药物组合物中，所述药物组合物的剂型包括片剂、散剂、混悬剂、颗粒剂、胶囊剂、注射剂、喷雾剂、溶液剂、灌肠剂、乳剂、膜剂、栓剂、贴剂、滴鼻剂或滴丸剂中的任意一种。

第三方面，本发明提供了一种药盒，包含上述所述的药物组合物。

进一步的，上述药盒中，所述 PPAR 全激动剂和 THR- β 激动剂分别为具有相同或不同规格的单位制剂，置于同一容器或分别置于不同容器中。

第四方面，本发明提供了上述所述的药物组合物或上述所述的药盒用于预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病。

进一步的，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、非酒精性脂肪肝（NAFLD）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和/或慢性肾病。再进一步的，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和/或慢性肾病。更进一步的，所述代谢相关疾病为糖尿病或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）。

第五方面，本发明提供了预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病的方法，包括向有需要的患者施用治疗有效量的上述所述的药物组合物或上述所述的药盒。

进一步的，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、非酒精性脂肪肝（NAFLD）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和/或慢性肾病。再进一步的，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和/或慢性肾病。更进一步的，所述代谢相关疾病为糖尿病或非酒精性脂肪性肝炎（NASH）。

本发明 PPAR 全激动剂西格列他钠与 THR-β 激动剂 MGL-3196 联用能够全面更好地降低糖尿病小鼠体重、控制血糖、调节血脂、减少肝肾损伤和肝脏脂质累积、降低肝脏 NAS 评分和纤维化，且联用效果优于单药。说明 PPAR 全激动剂联合 THR-β 激动剂有协同改善和治疗代谢相关疾病（例如肥胖、高脂血症、糖尿病、非酒精性脂肪肝（NAFLD）、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和慢性肾病等）的效果，为代谢相关疾病的治疗提供了一种更好的选择。

附图说明

- 图 1 不同给药对动物体重增长率和血糖水平的影响
- 图 2 不同给药对动物肝体重比和肝脏脂质累积的影响
- 图 3 不同给药对血清生化指标的影响
- 图 4 不同给药对动物肝脏 NAS 评分和纤维化的影响

具体实施方式

以下进一步通过非限制性实例来说明本发明，其不旨在限制本发明所涵盖的范围。

除非另有定义，否则本文中使用的所有技术和科学术语均具有与本领域一般技术人员通常所理解的含义相同的含义。

实施例 西格列他钠联合 MGL-3196 对 II 型糖尿病 BKS-db 小鼠的药效实验

1 实验设计

表 1 给药方案

代号	组别	药名	给药 浓度 (mg/kg)	配置 浓度 (mg/mL)	给药 体积	小鼠 数量 (只)	给药方式 及频率	给药 周期
A0	Control 组	—	—	—		8	po, qd	
A1	Vehicle 组	—	—	—	依据体 重按 5 mL/kg 给药	9	po, qd	
A2	Chiglitazar 组	Chiglitazar	20	4		9	po, qd	4w
A3	MGL-3196 组	MGL-3196	10	2		9	po, qd	
A4	Chiglitazar + MGL-3196 组	Chiglitazar	20	4		11	po, qd	
		MGL-3196	10	2			po, qd	

注：1. 联用组同时给药，中间无需间隔。

2. Control 组为阴性对照组, Vehicle 组为模型组, Chiglitazar 组为西格列他钠组, MGL-3196 组为 MGL-3196 (Resmetirom) 组, Chiglitazar + MGL-3196 组为西格列他钠和 MGL-3196 联用组。

2 实验系统

2.1 实验动物

II 型糖尿病 BKS-db 小鼠, 8 周龄, 雄性; BKS-wt 小鼠, 8 周龄, 雄性, 体重 21-24g; 所有动物购自于成都药康生物科技有限公司。

2.2 动物饲养

饲养于 SPF 动物房, 环境条件: 空气洁净度 1 万级, 气流速度 0.1-0.2 m/s, 环境压差 ≥ 10 Pa, 温度 20-26 °C, 湿度 40-70 %, 氨浓度 ≤ 14 mg/m³, 换气次数 ≥ 15 次/h, 动物照度 15-20 lux, 工作照度 200-300 lux, 噪音 ≤ 60 dB, 昼夜明暗交替时间 12 h/12 h, 饲养密度 4-5 只/盒。自由饮食、饮水。

2.3 供试品信息

本实验用西格列他钠(Chiglitazar)来源于成都微芯药业有限公司, MGL-3196 (Resmetirom) 来源于麦克林(粉末、含量 $\geq 99\%$)。

2.4 溶媒说明

西格列他钠: 水溶性良好、1w 内的稳定性良好, 故以纯化水为溶媒, 一次可配置 1w 的给药量保存于 4°C 冰箱备用。

MGL-3196: 溶于 0.2% CMC-Na+0.1% Tween80, 经涡旋超声后呈混悬液, 一次性配置 3d 的给药量。

2.5 实验耗材

1mL 注射器、促凝管、血糖试纸、小鼠 TC Elisa 试剂盒(购自南京建成生物工程研究所)、小鼠 TG Elisa 试剂盒(购自南京建成生物工程研究所)。

2.6 实验仪器

血生化分析仪(型号 BS-240VET, 品牌 Mindray)、血糖仪(型号 Performa 卓越金采型, 品牌 Roche)、体重秤、离心机、解剖套装、振荡器、酶标仪(型号 Spark, 品牌 Tecan)。

3 实验方法

3.1 NASH 模型构建及分组

适应性喂养结束后禁食不禁水 6h, 检测小鼠的空腹血糖和体重, 依据空腹血糖和体重将 BKS-db 小鼠随机分为 4 组并给药, 依次为 Vehicle 组、MGL-3196 组、Chiglitazar 组、Chiglitazar+MGL-3196 组, 与此同时将此四组小鼠的饲料更

换为 60%脂肪含量西方饮食饲料（购于美国 Research Diet 公司）喂养直至实验结束。

BKS-wt 鼠禁食不禁水 6h 后，检测小鼠的空腹血糖和体重，纳入阴性对照 Control 组，继续用正常繁殖饲料进行喂养直至实验结束。

3.2 供试品配制

20mg/kg Chiglitazar (4 mg/mL): 取供试品 120mg 于 50mL 离心管中，加入 30mL 超纯水混匀，西格列他钠稳定性较好，可以配置 1w 的给药量放置在 4℃冰箱中，使用前摇匀即可给药。

10mg/kg MGL-3196 (2 mg/mL): 取供试品 30mg 于 50mL 离心管中，加入 15mL 0.2%CMC-Na+0.1%Tween80 溶液涡旋超声混匀后给药，可一次配置 3d 的药量保存于 4℃冰箱中。

3.3 实验评价指标

3.3.1 一般情况观察

给药期间，每天观察小鼠的基本情况，观察的内容为中枢和运动神经系统、呼吸系统、心血管系统、消化系统、泌尿生殖系统、皮肤、毛发、眼睛等。

3.3.2 体重

入室及分组时各测量一次体重，给药期间所有小鼠每周称量体重 2 次(周一、周五)，直至实验结束。

3.3.3 摄食量

测 24h 各组小鼠的摄食量，每周一次，固定时间点为周二、周三。

3.3.4 空腹血糖

检测所有小鼠的空腹血糖，须提前禁食 6h 不禁水。分组时检测一次，给药期间每周周四检测 1 次。

3.3.5 血生化

所有小鼠禁食不禁水 6h，称重后眼眶采全血($\geq 500\mu\text{L}$)于一次性促凝管中，静置 5min 后离心(6000rpm, 5min)分离血清保存于-20℃用于血生化分析。血生化分析指标主要有血脂四项、肝脏指标、肾功和空腹血糖。

血脂四项：总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

肝脏指标：丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)。

肾功指标：尿素氮（BUN）、血肌酐（CREA）。

3.3.6 肝重

实验终点采集各小鼠的肝脏，称重，计算肝重比。

3.3.7 肝脏组织病理（HE、SR）及 NASH 评分（NAS）

取肝脏中叶，10%中性福尔马林固定，用于石蜡包埋（HE，SR staining）分析。

各样本肝脏 HE 染色切片的肝细胞气球样病变（Ballooning，0-2 分）、肝小叶炎症（Lobular inflammation，0-3 分）和脂肪变性（Steatosis，0-3 分）这三个指标的总和定义为 NASH 活动评分（NAS），用于不同程度 NASH 的病理诊断。

根据 SR staining 结果对肝脏进行肝纤维化面积占比评分（Fibrosis Score），分值为 0-4 分，代表不同纤维化严重程度。

3.3.8 肝脏脂质检测

取肝脏左叶，分为 2 份，液氮急冻后保存于-80℃冰箱用于肝脏脂质含量的测定。用小鼠 TG、TC Elisa 试剂盒对小鼠肝脏中的总胆固醇和甘油三酯含量进行检测。

3.4 统计分析

实验结果以平均值±标准误差（Mean±SD）表示，多组比较采用单因素方差分析（one way ANOVA），数据使用 Graphpad Prism 8.0 进行分析。P<0.05 为具有显著性差异。

4 实验结果

4.1 西格列他钠联合 MGL-3196 能够控制糖尿病小鼠的体重增长

与 Control 组（正常动物）比，高脂饮食的 Vehicle 组糖尿病小鼠体重增长更显著，提示高脂饮食可能促进糖尿病小鼠相关代谢类疾病肥胖的发展。与模型动物比，MGL-3196 单药组能够显著降低动物的体重增长率，而西格列他钠单药组对体重增长没有显著影响。但是，两种药物的联合应用与 Vehicle 组或西格列他钠单药组比能显著抑制小鼠体重的增长，与 MGL-3196 单药组比也有改善体重增长的趋势（图 1. A）。综上所述可以看出，西格列他钠和 MGL-3196 联合使用能够降低高脂喂养的糖尿病小鼠的体重，且优于单药组。说明西格列他钠和 MGL-3196 联合使用治疗肥胖时，两药联合达到了协同的作用，具有比两个单药更好的效果。

4.2 西格列他钠联合 MGL-3196 显著改善糖尿病小鼠的血糖水平

与 Control 组比, Vehicle 组具有显著升高的空腹血糖, 具备糖尿病小鼠的模型特征。经过 4 周给药后, 西格列他钠单药组具有显著降低动物血糖的效果, 与该药物的特性一致; MGL-3196 单药组有改善血糖的趋势, 但与 Vehicle 组比不具备显著性差异。联合用药组与 Vehicle 组或 MGL-3196 单药组比, 能够显著降低糖尿病小鼠血糖水平, 而且与西格列他钠单药组比也有改善血糖的趋势 (图 1. B)。综上所述可以看出, 西格列他钠和 MGL-3196 联合使用能够降低高脂喂养的糖尿病小鼠的血糖, 且优于单药组。说明西格列他钠和 MGL-3196 联合使用治疗糖尿病时, 两药联合达到了协同的作用, 具有比两个单药更好的效果。

4.3 西格列他钠联合 MGL-3196 显著降低肝体重比和肝脏脂质累积

高脂喂养的糖尿病小鼠肝脏明显增大, 与 Control 组比具有显著增高的肝脏/体重比。经过 4 周给药后, 与 Vehicle 组比, MGL-3196 单药组能显著降低动物的肝体重比, 而西格列他钠单药组也有降低肝体重比的趋势。联合给药组能在单药的基础上进一步降低动物的肝体重比, 且接近正常动物的数值, 说明其对肝功能有良好的改善作用 (图 2. A)。

与 Control 组动物比, Vehicle 组动物有更加明显的肝脏 TG 和 TC 的累积。其中西格列他钠单药组和 MGL-3196 单药组都能显著地降低小鼠肝脏的 TG 含量, 而联合给药组能进一步降低其含量, 与 Vehicle 组具有极显著差异 (图 2. B)。西格列他钠单药组和 MGL-3196 单药组也能有趋势地降低小鼠肝脏 TC 含量, 并且联合用药组与 Vehicle 组比能够显著地降低其含量, 相比单药也有改善肝脏脂质累积的趋势 (图 2. C)。这些数据说明联合给药对肝脏脂质累积具有显著地改善作用, 具备治疗相应代谢疾病的潜力。

综上所述可以看出, 西格列他钠和 MGL-3196 联合使用对高脂喂养的糖尿病小鼠的肝重比、肝脏脂质的累积都具有明显地改善作用, 且优于单药组。说明西格列他钠和 MGL-3196 联合使用治疗 NASH 时, 两药联合使用达到了协同的作用, 具有比两个单药更好的效果。

4.4 西格列他钠联合 MGL-3196 调节血脂, 改善肝功和肾功

随后进行了血清生化学检测, 包括血脂四项、肝功能两项和肾功能两项。该模型血脂四项的表现是: 具有轻度升高的 TG, 显著升高的 TC 和 LDL-C, 以及显著降低的 HDL-C, 说明高脂喂养的糖尿病小鼠具备高脂血症的特征。经过四周给药后, 西格列他钠单药组或 MGL-3196 单药组对血清 TG 没有显著影响, 但

联合用药后与 Vehicle 比还是能够显著降低血清 TG 水平，与两个单药比显示出联用的趋势（图 3. A）。而在血清 TC 研究中，MGL-3196 单药能够降低其水平，且联合用药与 MGL-3196 降低血清 TC 效果相似，说明 MGL-3196 对血清 TC 的降低是主要贡献者（图 3. B）。LDL-C 的研究与 TC 相似，MGL-3196 单药能够更好降低其水平，联合用药也能够维持这种降低的情况（图 3. C）。西格列他钠单药和 MGL-3196 单药都能显著提高血清 HDL-C 水平，而联合用药能够进一步提高 HDL-C 含量，说明联合用药相比单药能够更好地调控血脂（图 3. D）。综上所述可以看出，西格列他钠和 MGL-3196 联合使用能够降低高脂喂养的糖尿病小鼠的 TG 和升高高脂喂养的糖尿病小鼠的 HDL-C，且优于单药组。说明西格列他钠和 MGL-3196 联合使用治疗高血脂症时，两药联合达到了协同的作用，具有比两个单药更好的效果。

ALT 和 AST 在模型动物中（Vehicle 组）显著升高（与 Control 组比）提示该动物存在着炎症的肝损伤。经过给药后，西格列他钠单药和 MGL-3196 单药都能降低动物血清中两个肝酶的含量，提示对肝功能的改善，而联合用药能够在单药的基础上进一步降低两个肝酶，说明联合用药具备改善肝损伤的潜力（图 3. E-F）。综上所述可以看出，西格列他钠和 MGL-3196 联合使用能够降低高脂喂养的糖尿病小鼠的 ALT 和 AST，且优于单药组。说明西格列他钠和 MGL-3196 联合使用治疗 NASH 时，两药联合使用达到了协同的作用，具有比两个单药更好的效果。

该模型也有一定程度的肾损伤，比如与 Control 动物比，Vehicle 组动物血清肌酐显著升高（图 3. G）而尿素氮也有一定的升高趋势（图 3. H）。给药后，两个单药都能较好地降低血清肌酐，其中西格列他钠单药降低水平优于 MGL-3196 单药，并且联合给药后在单药基础上进一步降低了血清肌酐水平（图 3. G）。在血清尿素氮的研究中发现，两个单药有降低其水平的趋势，但联合用药相比 Vehicle 组能够显著降低血清尿素氮，并且联合给药在单药基础上进一步降低了血清尿素氮水平（图 3. H）。综上所述可以看出，西格列他钠和 MGL-3196 联合使用能够降低高脂喂养的糖尿病小鼠的血清肌酐和尿素氮，且优于单药组。说明西格列他钠和 MGL-3196 联合使用治疗慢性肾病时，两药联合使用达到了协同的作用，具有比两个单药更好的效果。

4.5 西格列他钠联合 MGL-3196 显著降低肝脏 NAS 评分和改善肝纤维化

NAS 评分是对 NASH 疾病病理一个较全面的评估方式，包括了肝脏脂肪变、

炎症和气球样变，总分为 8 分。与 Control 组比，模型组的 NAS 评估约为 6 分，为中等炎症程度 NASH 模型。经过四周给药后，西格列他钠单药或 MGL-3196 单药都能降低 NAS 评分至 4 分左右，具有良好的单药效果，而联合用药能在单药的基础上进一步降低 NAS 评分，说明药物联合能够更好改善 NASH 患者的病理状况（图 4. A）。不过该模型属于轻度的肝纤维化模型，其肝脏纤维化评分平均不足 1 分。但是西格列他钠和 MGL-3196 依然有改善肝纤维化的趋势，而联合用药与 Vehicle 组比能显著降低其纤维化评分，说明联合用药具备改善 NASH 患者肝纤维化的潜力（图 4. B）。综上所述可以看出，西格列他钠和 MGL-3196 联合使用能够降低高脂喂养的糖尿病小鼠的 NAS 评分和肝纤维化评分，且优于单药组。说明西格列他钠和 MGL-3196 联合使用治疗 NASH 时，两药联合使用达到了协同的作用，具有比两个单药更好的效果。

5 结论

本发明高脂饮食的糖尿病小鼠模拟了糖尿病、肥胖、高血脂症、NASH 及慢性肾病等代谢综合征，西格列他钠或 MGL-3196 单药能够降低肥胖疾病指标体重、降低高血脂症指标 TG、升高高血脂症指标 HDL-C、降低慢性肾病指标血清肌酐和尿素氮，并且联合用药能够进一步改善这些指标，达到了协同作用。

西格列他钠联合 MGL-3196 能够明显降低糖尿病小鼠的血糖，降低效果优于西格列他钠单药和 MGL-3196 单药，达到了协同作用，说明两者联用可用于治疗糖尿病等代谢相关疾病。

西格列他钠联合 MGL-3196 对 NASH 疾病特征小鼠的肝体重比升高、肝脏脂质积累、肝功能 ALT 和 AST 升高、NAS 和肝纤维化评分高等特征均有明显地降低作用，且降低效果优于西格列他钠单药和 MGL-3196 单药，达到了协同作用，说明两者联用可用于治疗 NASH 等代谢相关疾病。

从上可以看出，西格列他钠联合 MGL-3196 用药具备极大改善或治疗糖尿病、肥胖、高血脂症、NASH 及慢性肾病等代谢相关疾病的潜力和临床价值。

权 利 要 求 书

1、PPAR 全激动剂联合 THR- β 激动剂在制备预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病的药物中的用途。

2、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述 PPAR 全激动剂选自西格列羧、非诺贝特、吉非罗齐、非诺贝酸、氟芬那酸、布洛芬、苯扎贝特、吲哚美辛、罗格列酮、环丙贝特、丙戊酸、右旋布洛芬、胺碘酮、普拉睾酮、 α -月见草油酸、PPM-204、克利贝特、没药、棕榈酸、非诺洛芬、月桂酸、硬脂酸、氯贝丁酯、二十二碳六烯酸、油酸、曲格列酮、 ω -3 脂肪酸、二十碳五烯酸、肉豆蔻酸、花生四烯酸、异黄酮、阿格列扎、瑞格列扎、GFT505、莫格列扎、厄罗他非、邻苯二甲酸、拉格列扎、替格列扎、GW-590735、白细胞三烯 B₄、辛酸、GW501516、白藜芦醇、N,N-双(3-(D-葡萄糖酰胺)丙基)脱氧胆酰胺或上述化合物在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合；

优选地，所述 PPAR 全激动剂为西格列羧或其在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合；

优选地，所述药学上可接受的盐为碱金属盐、碱土金属盐、铵盐或季铵盐中的任意一种，优选为碱金属盐，进一步优选为钠盐或钾盐；

优选地，所述 PPAR 全激动剂为西格列他钠、西格列他钾或其左旋体。

3、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述 THR- β 激动剂选自 MGL-3196、ASC-41、HSK-31679、MB-07811、TERN-501、ABX-002、ALG-055009、ECC-4703、Kylo-0603、Sobetirome、VK-0214 或上述化合物在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合；

优选地，所述 THR- β 激动剂为 MGL-3196 或其在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合；

优选地，所述 THR- β 激动剂为 MGL-3196。

4、根据权利要求 1-3 任一项所述的用途，其特征在于，所述 PPAR 全激动剂的单位剂量为 1-50mg，优选为 4-25mg；所述 THR- β 激动剂单位剂量为 1-200mg，优选为 5-150mg；

进一步的，所述西格列他钠的单位剂量为 5-50mg，优选为 10-20mg，更优选为 16mg；

进一步的, 所述 MGL-3196 的单位剂量为 50-150mg, 优选为 70-110mg, 更优选为 80mg 或 100mg。

5、根据权利要求 1-4 任一项所述的用途, 其特征在于, 所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、NAFLD、NASH 和/或慢性肾病; 优选的, 所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、NASH 和/或慢性肾病; 更优选的, 所述代谢相关疾病为糖尿病或 NASH。

6、一种药物组合物, 其特征在于, 包含作为活性成分的 PPAR 全激动剂和 THR- β 激动剂, 以及一种或多种可药用的赋型剂或载体。

7、根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述 PPAR 全激动剂选自西格列羧、非诺贝特、吉非罗齐、非诺贝酸、氟芬那酸、布洛芬、苯扎贝特、吲哚美辛、罗格列酮、环丙贝特、丙戊酸、右旋布洛芬、胺碘酮、普拉睾酮、 α -月见草油酸、PPM-204、克利贝特、没药、棕榈酸、非诺洛芬、月桂酸、硬脂酸、氯贝丁酯、二十二碳六烯酸、油酸、曲格列酮、 ω -3 脂肪酸、二十碳五烯酸、肉豆蔻酸、花生四烯酸、异黄酮、阿格列扎、瑞格列扎、GFT505、莫格列扎、厄罗他非、邻苯二甲酸、拉格列扎、替格列扎、GW-590735、白细胞三烯 B₄、辛酸、GW501516、白藜芦醇、N,N-双(3-(D-葡萄糖酰胺)丙基)脱氧胆酰胺或上述化合物在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合;

优选地, 所述 PPAR 全激动剂为西格列羧或其在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合;

优选地, 所述药学上可接受的盐为碱金属盐、碱土金属盐、铵盐或季铵盐中的任意一种, 优选为碱金属盐, 进一步优选为钠盐或钾盐;

优选地, 所述 PPAR 全激动剂为西格列他钠、西格列他钾或其左旋体。

8、根据权利要求 6 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述 THR- β 激动剂选自 MGL-3196、ASC-41、HSK-31679、MB-07811、TERN-501、ABX-002、ALG-055009、ECC-4703、Kylo-0603、Sobetirome、VK-0214 或上述化合物在药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合;

优选地, 所述 THR- β 激动剂为 MGL-3196 或其在药学上可接受的盐、异构

体、溶剂化物、代谢产物中的任意一种或至少两种的组合；

优选地，所述 THR- β 激动剂为 MGL-3196。

9、根据权利要求 6-8 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述 PPAR 全激动剂的单位剂量为 1-50mg，优选为 4-25mg；THR- β 激动剂单位剂量为 1-200mg，优选为 5-150mg；

进一步的，所述西格列他钠的单位剂量为 5-50mg，优选为 10-20mg，更优选为 16mg；

进一步的，所述 MGL-3196 的单位剂量为 50-150mg，优选为 70-110mg，更优选为 80mg 或 100mg。

10、根据权利要求 6-9 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的剂型包括片剂、散剂、混悬剂、颗粒剂、胶囊剂、注射剂、喷雾剂、溶液剂、灌肠剂、乳剂、膜剂、栓剂、贴剂、滴鼻剂或滴丸剂中的任意一种。

11、一种药盒，其特征在于，包含权利要求 6-10 任一项所述的药物组合物。

12、根据权利要求 11 所述的药盒，其特征在于，所述 PPAR 全激动剂和 THR- β 激动剂分别为具有相同或不同规格的单位制剂，置于同一容器或分别置于不同容器中。

13、权利要求 6-10 任一项所述的药物组合物或权利要求 11 或 12 所述的药盒用于预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病；进一步的，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、NAFLD、NASH 和/或慢性肾病；再进一步的，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、NASH 和/或慢性肾病；更进一步的，所述代谢相关疾病为糖尿病或 NASH。

14、预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病的方法，包括向有需要的患者施用治疗有效量的权利要求 6-10 任一项所述的药物组合物或权利要求 11 或 12 所述的药盒；进一步的，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、NAFLD、NASH 和/或慢性肾病；再进一步的，所述代谢相关疾病包括肥胖、高脂血症、糖尿病、NASH 和/或慢性肾病；更进一步的，所述代谢相关疾病为糖尿病或 NASH。

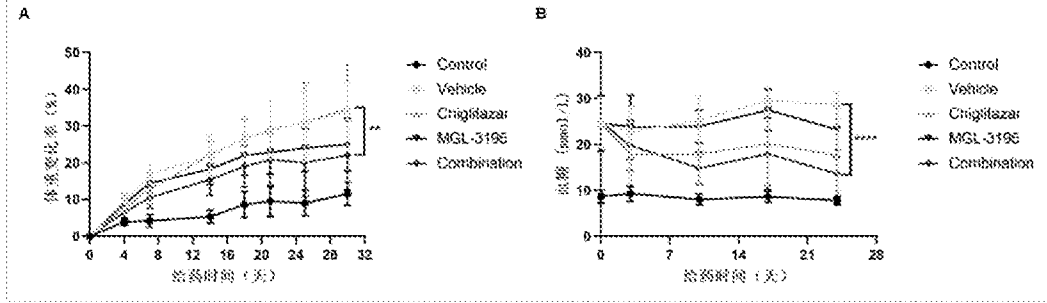


图 1

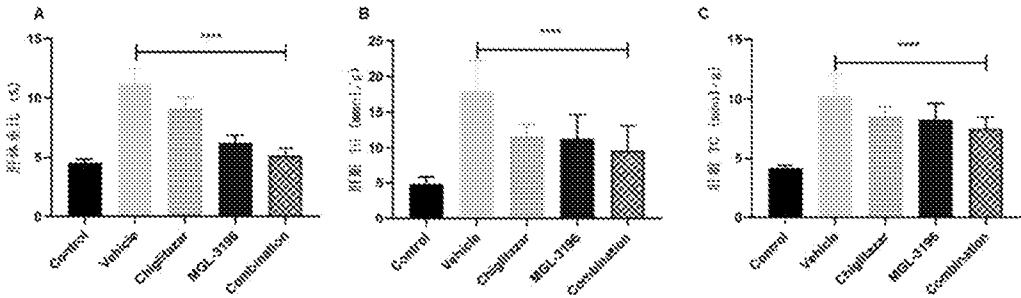


图 2

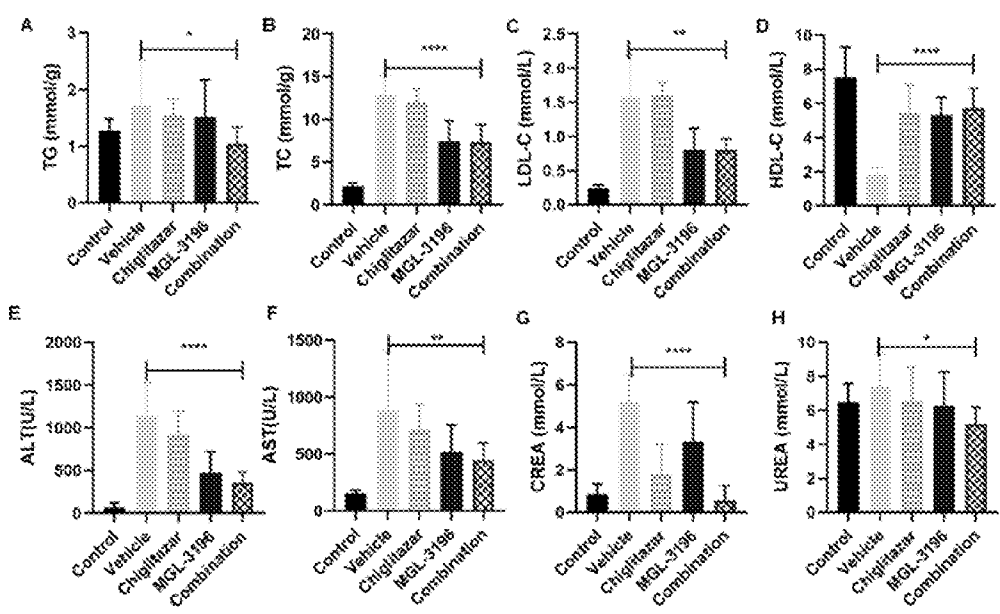


图 3

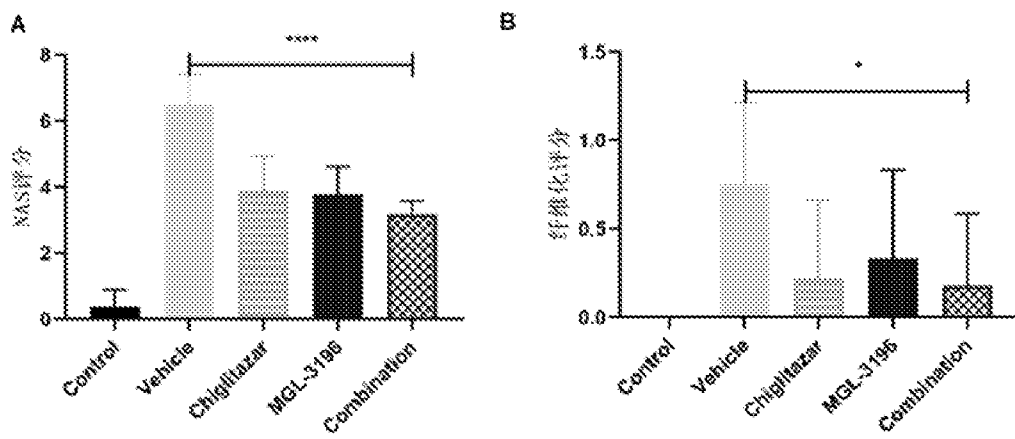


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 45/06(2006.01)i; A61K31/403(2006.01)i; A61K31/53(2006.01)i; A61P3/10(2006.01)i; A61P1/16(2006.01)i;
A61P13/12(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)

IPC: 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)

WPABSC; CNTXT; CNABS; WPABS; DWPI; ENTXTC; Web of Science; CNKI; 万方, WANFANG; PPAR全激动剂, 西格列列羧, 西格列他钠, 西格列他钾, 非诺贝特, 布洛芬, 苯扎贝特, 吡喹酮, 吉非罗齐, 氟芬那酸, chiglitazar, (2S)-2-[2-(4-fluorobenzoyl)phenylamine]-3-[4-(2-carbazol-9-yl-ethoxy)-phenyl]-propionic acid, CS038, 743438-45-1, 702706-32-9, THR- β 激动剂, 甲状腺激素受体 β 亚型激动剂, MGL-3196, resmetirom, 瑞美替罗, 瑞司美替罗, ASC-41, HSK-31679, MB-07811, Sobetirome, VK-0214, peroxisome proliferator-activated receptor agonist, thyroid hormone receptor beta agonist, 代谢, 肥胖, 高脂血症, 糖尿病, NAFLD, NASH, 慢性肾病, 非酒精性脂肪肝, 非酒精性脂肪性肝炎, obesity, hyperlipidemia, diabetes, nephropathy

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 111202731 A (SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCES CO., LTD. et al.) 29 May 2020 (2020-05-29) claims 1-2 and 4	1-14
Y	CN 114634486 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 17 June 2022 (2022-06-17) abstract, and description, paragraphs 4 and 125-126	1-14
Y	CN 110934866 A (SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCES CO., LTD.) 31 March 2020 (2020-03-31) claims 1 and 6-8, and embodiment 1	1-14
Y	CN 111437393 A (SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCES CO., LTD. et al.) 24 July 2020 (2020-07-24) claims 1-3 and 6, and description, paragraphs 22 and 50-52	1-14



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
“D” document cited by the applicant in the international application
“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

16 August 2024

Date of mailing of the international search report

22 August 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097946

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 114470217 A (SHENZHEN CHIPSCREEN BIOSCIENCES CO., LTD. et al.) 13 May 2022 (2022-05-13) description, paragraph 7	1-14
Y	CN 114907327 A (SOLIPHARMA L.L.C.) 16 August 2022 (2022-08-16) description, paragraphs 2-3	1-14
Y	US 2021338826 A1 (GALMED RESEARCH AND DEVELOPMENT LTD.) 04 November 2021 (2021-11-04) claims 1, 6 and 24-25	1-14
Y	WO 2023049491 A1 (MADRIGAL PHARMACEUTICALS, INC.) 30 March 2023 (2023-03-30) abstract, and claims 1-7	1-14
Y	LI, P.P. et al. "The PPAR α / γ Dual Agonist Chiglitazar Improves Insulin Resistance and Dyslipidemia in MSG Obese Rats" <i>British Journal of Pharmacology</i> , Vol. vol. 148, 05 June 2006 (2006-06-05), pp. 610-618	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097946

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.: **13-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 13-14 relate to a method for preventing and/or ameliorating and/or treating metabolism-related diseases, which falls within subject matter for which no search is required by the International Searching Authority as defined in PCT Rule 39.1(iv). A search is carried out on the basis that the designation of the subject matter thereof is a pharmaceutical use.
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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097946

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111202731	A	29 May 2020	None			
CN	114634486	A	17 June 2022	None			
CN	110934866	A	31 March 2020	AU	2019349124	A1	06 May 2021
				AU	2019349124	B2	02 March 2023
				BR	112021005387	A2	22 June 2021
				CA	3113427	A1	02 April 2020
				TW	202023541	A	01 July 2020
				TWI	765181	B	21 May 2022
				RU	2769446	C1	31 March 2022
				KR	20210065971	A	04 June 2021
				KR	102661138	B1	29 April 2024
				EP	3858346	A1	04 August 2021
				EP	3858346	A4	15 June 2022
				JP	2022503785	A	12 January 2022
				JP	7132434	B2	06 September 2022
				JP	7132434	B6	04 October 2022
				WO	2020063463	A1	02 April 2020
				MX	2021003368	A	27 May 2021
				US	2021386705	A1	16 December 2021
CN	111437393	A	24 July 2020	CA	3181558	A1	04 November 2021
				US	2023190705	A1	22 June 2023
				MX	2022013588	A	16 January 2023
				BR	112022022024	A2	03 January 2023
				KR	20230005237	A	09 January 2023
				JP	2023525687	A	19 June 2023
				EP	4144373	A1	08 March 2023
				EP	4144373	A4	10 April 2024
				WO	2021218638	A1	04 November 2021
				TW	202143956	A	01 December 2021
				AU	2021264698	A1	08 December 2022
CN	114470217	A	13 May 2022	None			
CN	114907327	A	16 August 2022	None			
US	2021338826	A1	04 November 2021	BR	112021004140	A2	25 May 2021
				JP	2022500366	A	04 January 2022
				CA	3111025	A1	12 March 2020
				CA	3111025	C	31 October 2023
				IL	281244	A	29 April 2021
				MX	2021002655	A	27 May 2021
				AU	2019334939	A1	29 April 2021
				KR	20210057758	A	21 May 2021
				EP	3846821	A1	14 July 2021
				EP	3846821	A4	25 May 2022
				EP	3846821	B1	04 October 2023
				MA	53562	A	14 July 2021
				WO	2020049556	A1	12 March 2020
WO	2023049491	A1	30 March 2023	AU	2022348966	A1	11 April 2024
				KR	20240073926	A	27 May 2024
				AR	127165	A1	27 December 2023
				TW	202337470	A	01 October 2023

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097946

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		IL 311670 A	01 May 2024
		CA 3233319 A1	30 March 2023

A. 主题的分类

A61K 45/06(2006.01)i; A61K31/403(2006.01)i; A61K31/53(2006.01)i; A61P3/10(2006.01)i; A61P1/16(2006.01)i; A61P13/12(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)

IPC: 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))

WPABSC;CNTXT;CNABS;WPABS;DWPI;ENTXTC; Web of Science; CNKI;万方: PPAR全激动剂, 西格列羧, 西格列他, 西格列他钠, 西格列他钾, 非诺贝特, 布洛芬, 苯扎贝特, 吲哚美辛, 吉非罗齐, 氟芬那酸, chiglitazar, (2S)-2-[2-(4-fluorobenzoyl)phenylamine]-3-[4-(2-carbazol-9-yl-ethoxy)-phenyl]-propionic acid, CS038, 743438-45-1, 702706-32-9, THR-β 激动剂, 甲状腺激素受体 β 亚型激动剂, MGL-3196, resmetirom, 瑞美替罗, 瑞司美替罗, ASC-41, HSK-31679, MB-07811, Sobetirome, VK-0214, peroxisome proliferator-activated receptor agonist, thyroid hormone receptor beta agonist, 代谢, 肥胖, 高脂血症, 糖尿病, NAFLD, NASH, 慢性肾病, 非酒精性脂肪肝病, 非酒精性脂肪性肝炎, obesity, hyperlipidemia, diabetes, nephropathy

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 111202731 A (深圳微芯生物科技股份有限公司等) 2020年5月29日 (2020 - 05 - 29) 权利要求1-2, 4	1-14
Y	CN 114634486 A (中国科学院上海药物研究所) 2022年6月17日 (2022 - 06 - 17) 说明书摘要, 说明书第4, 125-126段	1-14
Y	CN 110934866 A (深圳微芯生物科技股份有限公司) 2020年3月31日 (2020 - 03 - 31) 权利要求1, 6-8, 实施例1	1-14
Y	CN 111437393 A (深圳微芯生物科技股份有限公司等) 2020年7月24日 (2020 - 07 - 24) 权利要求1-3, 6, 说明书第22, 50-52段	1-14
Y	CN 114470217 A (深圳微芯生物科技股份有限公司等) 2022年5月13日 (2022 - 05 - 13) 说明书第7段	1-14

☒ 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

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“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

2024年8月16日

国际检索报告邮寄日期

2024年8月22日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

王斯婷

电话号码 (+86) 010-53962074

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

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 114907327 A (杭州领业医药科技有限公司) 2022年8月16日 (2022 - 08 - 16) 说明书第2-3段	1-14
Y	US 2021338826 A1 (GALMED RESEARCH AND DEVELOPMENT LTD.) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 权利要求1, 6, 24-25	1-14
Y	WO 2023049491 A1 (MADRIGAL PHARMACEUTICALS, INC.) 2023年3月30日 (2023 - 03 - 30) 说明书摘要, 权利要求1-7	1-14
Y	LI, P.P.等. "The PPAR α / γ dual agonist chiglitazar improves insulin resistance and dyslipidemia in MSG obese rats" British Journal of Pharmacology, 第148卷, 2006年6月5日 (2006 - 06 - 05), 第610-618页	1-14

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： 13-14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求13-14涉及预防和/或改善和/或治疗代谢相关疾病的方法，属于PCT细则39.1(iv)定义的不要求国际检索单位检索的主题，基于其主题名称为制药用途进行检索。
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/CN2024/097946

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	111202731	A	2020年5月29日	无			
CN	114634486	A	2022年6月17日	无			
CN	110934866	A	2020年3月31日	AU	2019349124	A1	2021年5月6日
				AU	2019349124	B2	2023年3月2日
				BR	112021005387	A2	2021年6月22日
				CA	3113427	A1	2020年4月2日
				TW	202023541	A	2020年7月1日
				TWI	765181	B	2022年5月21日
				RU	2769446	C1	2022年3月31日
				KR	20210065971	A	2021年6月4日
				KR	102661138	B1	2024年4月29日
				EP	3858346	A1	2021年8月4日
				EP	3858346	A4	2022年6月15日
				JP	2022503785	A	2022年1月12日
				JP	7132434	B2	2022年9月6日
				JP	7132434	B6	2022年10月4日
				WO	2020063463	A1	2020年4月2日
				MX	2021003368	A	2021年5月27日
				US	2021386705	A1	2021年12月16日
CN	111437393	A	2020年7月24日	CA	3181558	A1	2021年11月4日
				US	2023190705	A1	2023年6月22日
				MX	2022013588	A	2023年1月16日
				BR	112022022024	A2	2023年1月3日
				KR	20230005237	A	2023年1月9日
				JP	2023525687	A	2023年6月19日
				EP	4144373	A1	2023年3月8日
				EP	4144373	A4	2024年4月10日
				WO	2021218638	A1	2021年11月4日
				TW	202143956	A	2021年12月1日
				AU	2021264698	A1	2022年12月8日
CN	114470217	A	2022年5月13日	无			
CN	114907327	A	2022年8月16日	无			
US	2021338826	A1	2021年11月4日	BR	112021004140	A2	2021年5月25日
				JP	2022500366	A	2022年1月4日
				CA	3111025	A1	2020年3月12日
				CA	3111025	C	2023年10月31日
				IL	281244	A	2021年4月29日
				MX	2021002655	A	2021年5月27日
				AU	2019334939	A1	2021年4月29日
				KR	20210057758	A	2021年5月21日
				EP	3846821	A1	2021年7月14日
				EP	3846821	A4	2022年5月25日
				EP	3846821	B1	2023年10月4日
				MA	53562	A	2021年7月14日
				WO	2020049556	A1	2020年3月12日
WO	2023049491	A1	2023年3月30日	AU	2022348966	A1	2024年4月11日
				KR	20240073926	A	2024年5月27日
				AR	127165	A1	2023年12月27日
				TW	202337470	A	2023年10月1日

PCT/CN2024/097946

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)