(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
2008 年10 月16 日 (16.10.2008)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2008/122190 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/205 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/221 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 19/06* (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/000476

(22) 国际申请日: 2008 年3 月10 日 (10.03.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200710021408.7
2007 年4 月6 日 (06.04.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **常州高新技术产业开发区三维工业技术研究所有限公司 (CHANGZHOU HI-TECH DISTRICT MULTIPLE DIMENSION INDUSTRY TECHNOLOGY INSTITUTE CO., LTD)** [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区衡山路18号嘉新花苑A-1704, Jiangsu 213022 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **杜鹃(DU, Juan)** [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区衡山路18号嘉新花苑A-1704, Jiangsu 213022 (CN)。 **张丽华(ZHANG, Lihua)** [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区衡山路18号嘉新花苑A-1704, Jiangsu 213022 (CN)。 **陈俊甜(CHEN, Juntian)** [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区衡山路18号嘉新花苑A-1704, Jiangsu 213022 (CN)。 **梅长林(MEI, Changlin)** [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区衡山路18号嘉新花苑A-1704, Jiangsu 213022 (CN)。 **顾书华(GU, Shuhua)** [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区衡山路18号嘉新花苑A-1704, Jiangsu 213022 (CN)。 **樊榕(FAN, Rong)** [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区衡山路18号嘉新花苑A-1704, Jiangsu 213022 (CN)。

(74) 代理人: **上海天翔知识产权代理有限公司(SHANGHAI L&W INTELLECTUAL PROPERTY LAW OFFICE, LLC)**; 中国上海市新华路543号1号楼4楼A座, Shanghai 200052 (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:
— 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

(54) **Title:** THE COMPOSITION COMPRISING L-CARNITINE OR DERIVATIVES THEREOF AND ITS USE

(54) **发明名称:** 含左卡尼汀或其衍生物的药物组合物及其用途

(57) **Abstract:** The use of L-carnitine or derivatives thereof in the manufacture of medicaments for treating hyperuricemia and related diseases. The derivatives of L-carnitine are selected from acetylcarnitine, propionylcarnitine, their pharmaceutical acceptable salts, and a pharmaceutical acceptable salt of L-carnitine.

(57) **摘要:**

本发明涉及左卡尼汀或其衍生物用于制备治疗高尿酸血症及有关疾病的药物中的用途，所述左卡尼汀衍生物选自乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀、及它们可药用的盐和左卡尼汀可药用的盐。

WO 2008/122190 A1

含左卡尼汀或其衍生物的药物组合物及其用途

技术领域

本发明涉及含左卡尼汀或其衍生物的药物组合物和其用途，具体地说，涉及左卡尼汀或其衍生物用于制备治疗高尿酸血症及有关疾病的药物组合物的用途。

背景技术

高尿酸血症（是指男：血尿酸（SUA）≥420mmol/L，女：SUA≥360mmol/L）以及痛风是嘌呤代谢紊乱所致的疾病，嘌呤代谢中有关酶的活性的先天性或后天性缺陷导致的尿酸生成过多，尿酸排出过少，或二者兼有之，使血浆尿酸浓度超过饱和限度；血尿酸盐在关节，肾及结缔组织析出结晶，引起痛风发作。痛风的自然病程及临床表现可分为：1.无症状高尿酸血症期 2.急性痛风性关节炎发作期 3.痛风发作间隙期 4.慢性痛风石性关节期。

临床上原发性高尿酸血症较少见，近年来由于营养条件改善，平均寿命延长，以及对本病的注意等因素发病率逐年升高。患病率随年龄渐增，多见于男性，女性较少发病，多发生在绝经期以后。国外报告不少病例有阳性家族史，多数常染色体阴性遗传。脑力劳动者及经济条件良好的阶层发病较多；危险因素分析显示，女性高尿酸血症与年龄，体重指数（BMI），血肌苷，血沉相关，与胆固醇，甘油三酯（TG）无关；男性血尿酸水平与 BMI,肌苷显著相关。在西班牙的流行病学报道显示，随着年龄的增加，高尿酸血症患者伴发心血管疾病等其他危险因素的发生率也增高。多因素回归分析结果提示，高尿酸血症与血糖，肥胖等显著相关，互为因果；而且与高胆固醇血症，高血压以及吸烟也显著相关。

无论原发性或继发性，除少数由于药物引起者可停用外，大多缺乏病因治疗，因此不能根治。临床治疗主要达到四个目的：1.尽快终止急性关节炎发作；2.防止关节炎复发；3.纠正高尿酸血症，防治尿酸盐沉积于肾脏，关节等所引起的并发症；4.防治尿酸肾结石形成。

痛风性关节炎治疗：1)急性发作期：秋水仙碱，非甾体类抗炎药及促皮质激素（ACTH）及泼尼松；2)降低血尿酸药物：包括促进尿酸排泄和抑制尿酸合成两组药。

排尿酸药物(抑制肾小管对尿酸的再吸收而致排尿酸作用)常用的有:(1)羧苯磺胺;(2)磺吡酮;(3)苯溴马龙。在服排尿酸药物期间,须口服碳酸氢钠每日 3-6g,以碱化尿液,保持入液量在 2000ml 以上,以利尿酸排除。

抑制尿酸合成药:目前为止只有别嘌呤醇(能抑制黄嘌呤氧化酶,使次黄嘌呤及黄嘌呤不能转化为尿酸)。

此两组药物无消炎止痛作用,且在使用中有动员尿酸进入血液循环,诱发急性关节炎发作的可能,因此不宜在急性期应用。在临床选药时,常根据患者的肾功能及 24 小时尿酸排除量决定,每日排除尿酸量低于 4.8mmol/日(800mg/日)者,选用排尿酸药;在肾功能减退及每日尿酸排除量高于 4.8mmol/日,选用抑制尿酸合成药;在血尿酸增高明显即痛风石大量沉积的病人,也可两者合用。

但是,上述治疗措施都不是病因性治疗,防治高尿酸血症的药物都有这样或那样的毒副作用,例如排尿酸药物能引起尿酸盐晶体在尿路的沉积,引发肾绞痛和肾功能损害;尿酸酶抑制剂别嘌呤醇还有骨髓抑制,肝损害,皮肤的毒副作用等。因此有必要寻找一种能够有效治疗高尿酸血症及有关疾病并且相对比较安全的药物组合物。

发明内容

本发明提供了一种能够有效治疗高尿酸血症及有关疾病,并且具有很低毒性的药物组合物。所述药物组合物含有治疗高尿酸血症及其有关疾病有效量的左卡尼汀或其衍生物及可药的用载体。

本发明药物组合物中的左卡尼汀衍生物选自乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀、及它们可药用的盐和左卡尼汀可药用的盐。优选左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和它们可药用的盐。特别优选左卡尼汀及其可药用的盐。

本发明中所述的可药用的盐包括:盐酸盐、溴氢酸盐、碘氢酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、枸缘酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、三氟乙酸盐、泛酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐。

本发明中所述的高尿酸血症是指各种原因引起的高尿酸血症,包括原发性高尿酸血症和继发性高尿酸血症。

本发明中所述的高尿酸血症有关疾病的特别优选的实例是痛风。

本发明主要内容是利用左卡尼汀及其衍生物的脂肪酸代谢调节作用机

制，应用于治疗近来发病率逐年升高的高尿酸血症（痛风），克服目前临床对于高尿酸血症的对症治疗的非病因针对性，排尿酸药物在急性期不宜使用，别嘌呤醇有毒副作用等缺点，为从根本上治疗高尿酸血症提供一个更好的选择。

左卡尼汀及其衍生物均为公知化合物，在临床上已经应用于治疗各种原因导致的肉碱缺乏。是美国 FDA 公认的安全物质，在我国左卡尼汀也作为食品和药品被列入国家标准。口服剂量 1-3g/日； 注射剂量 50-300mg/kg，安全性都较好。

本发明的研究者通过动物试验意外发现：左卡尼汀及其衍生物在治疗高尿酸血症方面，有良好的疗效。而且它们又是公认的安全物质，在临床应用上具有安全有效的特点，开辟了它们新的药用用途。

我们采用尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾作为造模剂来诱导昆明种小鼠使其产生高尿酸血症，再给予左卡尼汀来观察左卡尼汀的新的药理学作用（详见实施例 1）。

试验结果表明：在血尿酸值接近正常水平时（如中剂量组的血尿酸值），左卡尼汀的剂量增加也不能改变尿酸水平（另有降低左卡给药剂量得到同样的结果，未显示），且这个结果在实施例 2 中也得到证实。

综合实施例 1 和实施例 2 的现象，提示左卡尼汀可能是通过对代谢的调节作用而改善高尿酸血症模型小鼠的血尿酸水平，可能是对高尿酸血症的原因——代谢紊乱上的纠正而具有降血尿酸作用。

事实上，运用我们已经知道的药理和生化知识，由于高尿酸血症是继发于机体的代谢紊乱，又是促使机体的重要器官如心血管意外的危险因子。因此，代谢紊乱时机体循环脂肪酸水平升高，加上葡萄糖转运子的减少和胰岛素受体的下调，心肌等重要脏器的能量代谢紊乱；机体为了调节平衡，大量的内源性肉碱消耗。因此，外源性补充左旋肉碱通过促进脂肪酸-氧化，调节线粒体内酰基比率，排出体内过量或非理性酰基团，消除机体因酰基积累而造成的代谢毒性；促进乙酰乙酸的氧化，在酮体的消除和利用中发挥作用；防止动物体内过量氨产生的毒性，可作为生物抗氧化剂清除自由基，维持膜的稳定性，提高动物的免疫力及抗病抗应激的能力等而达到治疗高尿酸血症的作用。

本发明的药物组合物可单独或优选与可药用载体、赋形剂或稀释剂混合，依据标准的药学规范给药与哺乳动物，包括人类。

因此，本发明的另一方面，提供了一种治疗高尿酸血症的药物制剂，它含有上述的左卡尼汀或其衍生物或其可药用的盐作为活性成分和一种或多种可药用载体。

本发明的药物制剂可口服给药或肠胃外给药。肠胃外给药主要包括静脉注射给药形式，例如注射用针剂以及冻干粉针。

本发明的药物制剂可以呈适于口服使用的形式，例如片剂、缓释片、胶囊剂、溶液、混悬液或糖浆剂；优选溶液、混悬液、糖浆、片剂和胶囊剂。

用于口服使用的本发明制剂可依据本领域用于制备口服药物组合物的任何已知方法制得，并且这样的组合物可包含一种或多种选自下列的物质：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供药学美观和适口的制剂。

片剂含有活性组分以及与其混合的适于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂。这些赋形剂可以是：惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒剂和崩解剂例如微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸；粘合剂例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯树胶；和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。

片剂可以是未包衣的或者可通过本领域公知的技术将其包衣以掩蔽药物的令人不愉快的味道或者延迟其在胃肠道的崩解和吸收，以及由此在更长的时间内维持持续的作用。例如，可使用水溶性味道掩蔽材料例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素或者时间延迟材料例如乙基纤维素、乙酸丁酸纤维素。

本发明的口服制剂还可以以硬明胶胶囊提供，其中活性组分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙和高岭土混合，或以软明胶胶囊提供，其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

本发明的口服液含有活性物质以及与其混合的适于制备水混悬液的赋形剂或分散剂。所述的赋形剂包括：混悬剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶。所述的分散剂可以是天然磷脂例如卵磷脂、或烯化氧与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或烯化氧与长链脂族醇的缩合产物例如十七乙稀氧基鲸蜡醇，或者烯化氧与衍生自脂肪和和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如聚氧乙烷山梨糖醇单油酸酯。

本发明的水混悬液还可以含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种能够着色剂，一种或多种矫味剂，和一

种或多种甜味剂例如蔗糖、糖精或天冬甜素。

本发明的糖浆剂可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制。这样的制剂还可包含缓冲剂、防腐剂、矫味剂和着色剂以及抗氧剂。

本发明的药物制剂可以是注射给药形式的无菌注射水溶液或者冻干粉针的。可使用的载体或溶剂包括水、林格溶液、等渗氯化钠溶液、盐酸、水解明胶、甘露醇、葡萄糖酸钙等。

当把本发明的药物制剂对人体给药时，日剂量通常由处方医师决定，并且剂量一般随个体患者的年龄、体重、性别和反应以及患者症状的严重程度而变。通常，成人给药剂量为 1-500mg 活性成分/kg 体重每天，优选为 5-300mg 活性成分/kg 体重每天，特别优选 10-200mg 活性成分/kg 体重每天。

下面的实施例仅仅用于进一步解释本发明，而不是对本发明范围的限制。

具体实施方式

下面的实施例仅仅用于进一步解释本发明，而不是对本发明范围的限制。

实施例 1　左卡尼汀对昆明种小鼠高尿酸血症模型血尿酸值的影响

健康昆明种小鼠 50 只（18-22 克，雄性）随机分为正常对照，模型对照及左卡尼汀小剂量（250mg/kg），中剂量（500mg/kg）及大剂量（1000mg/kg）组。给药方式为腹腔注射（ip），由于造模剂的溶解度问题，本次试验的溶剂均为 0.5%羧甲基纤维素钠（CMC-2Na），正常对照组为 ip 等体积的 CMC-2Na，注射剂量调正为 0.1ml/10g。给药 1 小时后采取摘眼球取血，室温下静置 1 小时以上，离心 4,000rpm/min 10 分钟，取上清送测血尿酸。实验结果见表一。

表一 左卡尼汀对高尿酸血症模型小鼠血尿酸值的影响

分组	剂量	动物数	血尿酸值 X ± SD	P 值
正常对照	/	10	128.3 ± 25.87	/
模型对照组	/	10	211.7 ± 63.36	< 0.01 *
左卡小剂量组	250mg/kg	10	140.6 ± 51.55	< 0.01 #
左卡中剂量组	500mg/kg	10	130.1 ± 34.8	< 0.01 #
左卡大剂量组	1000mg/kg	10	131.7 ± 24.79	< 0.01 #

* 表示与正常对照组比较；# 表示与模型对照组比较

结果显示，左卡尼汀剂量从 250-1000mg/kg 均能显著降低模型组的血尿酸水平。

实施例 2　左卡尼汀对正常小鼠血尿酸值的影响

健康昆明种小鼠 30 只（18-22 克，雄性）随机分为正常对照，模型对照及左卡尼汀组（300mg/kg）。给药方式为腹腔注射（ip），由于造模剂的溶解度问题，本次试验的溶剂均为 0.5%羧甲基纤维素钠（CMC-2Na），正常对照组为 ip 等体积的 CMC-2Na，注射剂量调正为 0.1ml/10g。实验结果见表二。

表二. 左卡尼汀对正常小鼠血尿酸值的影响

分组	剂量	动物数	血尿酸值 X ± SD	P 值
正常对照组	/	10	58.0 ± 44.0	/
模型对照组	/	10	109.11 ± 43.82	/
左卡尼汀组	300mg/kg	10	76.9 ± 30.77	＞0.05 #

与正常对照组比较

以上结果显示左卡尼汀对正常小鼠血尿酸值无显著影响。

以上两个实验结果显示，左卡尼汀能够降低高尿酸血症模型小鼠的血尿酸值，但对正常血尿酸值并无明显作用。

实施例 3：左卡尼汀口服溶液

处方：　左卡尼汀　200 g

对羟基苯甲酸乙酯　1g

蒸馏水　适量至 1000ml

工艺：取左卡尼汀、对羟基苯甲酸正丙酯、加蒸馏水 100 ml 溶解后，加蒸馏水至 1000 ml 即得。

实施例 4：左卡尼汀糖浆

处方：左卡尼汀　200g

蒸馏水　15ml

单糖浆　加至 1000ml

工艺：取左卡尼汀溶于蒸馏水中，加单糖浆至全量，即得。

实施例 5：左卡尼汀注射液

处方：左卡尼汀 200g

盐酸（PH 调节剂） 20g

注射用水 加至 1000ml

工艺：在制备容器中，加处方量 80%得注射用水，加左卡尼汀溶解后，调节药液 pH6.0～6.2，注射用水至全量，再加入 0.15%活性炭脱色，过滤至澄明，用垂熔玻璃滤器与膜滤器过滤，并在氮气气流下灌封，最后于 100℃流通蒸汽 15min 灭菌，即得。

实施例 6：左卡尼汀输液

处方：左卡尼汀 200g

盐酸 50g

注射用水 加至 1000 ml

工艺：取约 800 ml 热注射用水，按处方量投入左卡尼汀、搅拌使全溶，并用 10%盐酸调 PH 至 6.0 左右，加注射用水适量，再加入 0.15%活性炭脱色，过滤至澄明，灌封于 200 mL 输液瓶内，充氮气，加塞，轧盖，于 100℃灭菌 30min 即可。

实施例 7：注射用左卡尼汀无菌冻干制剂

处方：左卡尼汀 2g

盐酸 50mg

水解明胶（填充剂） 5ml

甘露醇.(填充剂） 10mg

葡萄糖酸钙（填充剂） 1mg

半胱氨酸（稳定剂） 0.5mg

工艺：将上述各成分用适量注射水溶解后，无菌过滤，灌装于安瓿中，每支 5ml，冷冻干燥后封口，漏气检查即得。

实施例 8：左卡尼汀颗粒剂（千袋量）

处方：左卡尼汀 300g

PVP K30 10g

交联 PVP 15g

乳糖	250g
蔗糖	350g
柠檬酸	20g

工艺：将左卡尼汀、过80目筛，与乳糖、蔗糖混匀，加PVP K30浆制成软材，用14目筛制粒后，置70℃～80℃干燥后于12目筛整粒，加入交联PVP和柠檬酸混匀后，装袋即可。

实施例9：左卡尼汀片

处方：	左卡尼汀	330g
	淀粉	40g
	10％淀粉浆	24g
	干淀粉	23g
	硬脂酸镁	3g

制成1000片

工艺：将左卡尼汀过80目筛，与淀粉混匀，加淀粉浆制成软材，用14目筛制粒后，置70℃～80℃干燥后于12目筛整粒，加入干淀粉及硬脂酸镁混匀后，压片，即得。

实施例10：左卡尼汀缓释片

处方：	左卡尼汀	500g
	枸橼酸	10g
	乙基纤维素	220g
	乳糖	80g
	硬脂酸镁	20g

工艺：将左卡尼汀、乳糖与乙基纤维素混匀，枸橼酸溶于乙醇中作润湿剂制成软材，制粒，干燥，整粒，加硬脂酸镁混匀，压片即得。

权 利 要 求

1. 左卡尼汀或其衍生物在制备治疗高尿酸血症及其有关疾病的药物中的用途。
2. 权利要求 1 的用途，其中所述左卡尼汀衍生物选自乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀、及它们可药用的盐和左卡尼汀可药用的盐。
3. 权利要求 2 的用途，其中所述可药用的盐包括盐酸盐、溴氢酸盐、碘氢酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、枸缘酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、三氟乙酸盐、泛酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐。
4. 权利要求 1 的用途，其中所述的高尿酸血症是原发性高尿酸血症。
5. 权利要求 1 的用途，其中所述的高尿酸血症是继发性高尿酸血症。
6. 权利要求 1 的用途，其中所述的高尿酸血症有关疾病是痛风。
7. 权利要求 1 的用途，其中所述的药物是口服剂型、注射用针剂或冻干粉针。
8. 权利要求 7 的用途，其中所述的口服剂型选自溶液、混悬液、糖浆、片剂和胶囊剂。
9. 权利要求 1－8 任一权利要求的用途，其中所述药物的用量为每天 1-500mg 活性成分/kg 体重。
10. 权利要求 9 的用途，其中所述药物的用量为每天 5-300mg 活性成分/kg 体重。
11. 权利要求 10 的用途，其中所述药物的用量为每天 10-200mg 活性成分/kg 体重。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/000476

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

CNPAT (Cprs), CNKI Full-Text database(CN), Chinese Medicine Abstract(CN), WPI, EPODOC, PAJ, EMBASE, CA:

Levocarnitine, carnitine, hyperuricemia, arthrolithiasis, gout etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP2006347935 A (OGATA MASANORI et al) 28 Dec. 2006 (28.12.2006) see claim 3, description No.0007, 0010, 0014-0018, 0021.	1-11
X	WO0122943 A1 (H J DAVIS FINE CHEMICALS CC) 05 Apr. 2001 (05.04.2001) see description page 15, line 20- page 16, line 9.	1-11
X	CN1572318 A (LYTONE ENTERPPRISE INC) 02 Feb. 2005 (02.02.2005) see description page 2, line 25- page 5, line 1.	1-11
A	JP63267716 A (EARTH CHEMICAL CO) 04 Nov. 1988 (04.11.1988) see the whole document.	1-11

☐ 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
19 May 2008 (19.05.2008)	**12 Jun. 2008 (12.06.2008)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer XIAO, Ying Telephone No. (86-10)62411195

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2008/000476

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP2006347935A	28.12.2006	NONE	
WO0122943A1	05.04.2001	AU7887400A	30.04.2001
		ZA200005273A	28.11.2001
CN1572318A	02.02.2005	US2004242491A1	02.12.2004
		JP2004359663A	24.12.2004
		TW200425907A	01.12.2004
JP63267716A	04.11.1988	JP7103023B	08.11.1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/000476

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/205 (2006.01) i

A61K 31/221 (2006.01) i

A61K 9/08 (2006.01) i

A61K 9/19 (2006.01) i

A61K 9/20 (2006.01) i

A61K 9/48 (2006.01) i

A61P 19/06 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/000476

A. 主题的分类

见附加页

按照国际专利分类表(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）)

CNPAT (Cprs), CNKI 全文数据库 (CN), 中国药学文摘 (CN), WPI, EPODOC, PAJ, EMBASE, CA: 卡尼汀, 肉碱, Levocarnitine, carnitine, 高尿酸血症, hyperuricemia, 痛风, arthrolithiasis, gout 等.

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	JP2006347935 A (OGATA MASANORI 等) 28.12 月 2006 (28.12.2006) 见权利要求 3，说明书第 0007, 0010, 0014-0018, 0021.	1-11
X	WO0122943 A1 (H J DAVIS FINE CHEMICALS CC) 05.4 月 2001 (05.04.2001) 见说明书第 15 页第 20 行至第 16 页第 9 行.	1-11
X	CN1572318 A (利统股份有限公司) 02.2 月 2005 (02.02.2005) 见说明书第 2 页第 25 行至第 5 页第 1 行.	1-11
A	JP63267716 A (EARTH CHEMICAL CO) 04.11 月 1988 (04.11.1988) 见全文.	1-11

☐ 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

"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
19.5 月 2008 (19.05.2008)	**12.6 月 2008 (12.06.2008)**
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 传真号：(86-10)62019451	受权官员 肖瑛 电话号码：(86-10) **62411195**

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/000476

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
JP2006347935A	28.12.2006	无	
WO0122943A1	05.04.2001	AU7887400A	30.04.2001
		ZA200005273A	28.11.2001
CN1572318A	02.02.2005	US2004242491A1	02.12.2004
		JP2004359663A	24.12.2004
		TW200425907A	01.12.2004
JP63267716A	04.11.1988	JP7103023B	08.11.1995

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/000476

A. 主题的分类

A61K 31/205 (2006.01) i

A61K 31/221 (2006.01) i

A61K 9/08 (2006.01) i

A61K 9/19 (2006.01) i

A61K 9/20 (2006.01) i

A61K 9/48 (2006.01) i

A61P 19/06 (2006.01) i