

(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



(10) 国际公布号

WO 2014/180248 A 1

(43) 国际公布日

2014 年 11 月 13 日 (13.11.2014)

WIPO | PCT

- (51) 国际分类号：
A61K 31/495 (2006.01) A61P 39/00 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
- (21) 国际申请号： PCT/CN2014/075896
- (22) 国际申请日： 2014 年 4 月 22 日 (22.04.2014)
- (25) 申报语言： 中文
- (26) 公布语言： 中文
- (30) 优先权：
2013 10161769.7 2013 年 5 月 6 日 (06.05.2013) CN
- (71) 申请人：常州高新技术产业开发区三维工业技术研究有限公司 (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 座 1704 室 Jiangsu 213022 (CN)。
- (72) 发明人：谢和兵 (XIE, Hebing); 中国江苏省常州市新北区衡山路 18 号嘉新花苑 A 座 1704 室 Jiangsu 213022 (CN)。李庆宜 (LI, Qingyi); 中国江苏省常州市新北区衡山路 18 号嘉新花苑 A 座 1704 室 Jiangsu 213022 (CN)。顾书华 (GU, Shuhua); 中国江苏省常州市新北区衡山路 18 号嘉新花苑 A 座 1704 室 Jiangsu 213022 (CN)。吕伟红 (LV, Weihong); 中国江苏省常州市新北区衡山路 18 号嘉新花苑 A 座 1704 室 Jiangsu 213022 (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, LT, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 中亚 (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)。

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(条约第 21 条(3))。



W 2014/180248 A1

(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INCREASING HYPOXIA TOLERANCE

(54) 发明名称：一种提高缺氧耐受力的口服药物组合物

(57) Abstract: The present invention relates to an oral pharmaceutical composition for increasing hypoxia tolerance, characterized in that the pharmaceutical composition comprises active ingredient L-carnitine or derivative thereof or pharmaceutically acceptable salt thereof, active ingredient trimetazidine or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient, and 100: 1 is the weight ratio of trimetazidine or pharmaceutically acceptable salt thereof and L-carnitine or derivative thereof or pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要：本发明涉及一种提高缺氧耐受力的口服药物组合物，其特征在于该药物组合物包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐，活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料，其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 100: 1。

一种提高缺氧耐受力的口服药物组合物

技术领域

本发明涉及药物制剂领域，具体地说，涉及一种提高缺氧耐受力的口服药物组合物。

技术背景

缺氧是指因组织的氧气供应不足或用氧障碍，而导致组织的代谢、功能和形态结构发生异常变化的病理过程。缺氧可分为低张性缺氧、贫血性缺氧、循环性缺氧、组织性缺氧四种类型，其中贫血性缺氧和组织性缺氧属于用氧障碍，低张性缺氧和循环性缺氧属于氧气供应不足。

缺氧产生的大量自由基破坏线粒体膜的稳定性，导致机体组织功能和结构受损以及能量代谢障碍，临床表现为头晕、头痛、耳鸣、眼花、四肢软弱无力、运动能力下降、思维迟钝、记忆力下降、恶心、呕吐、心慌、气短、呼吸急促、心跳快速无力等一般性的缺氧表现，也可以是心肌梗死、心绞痛、肺水肿、脑水肿、休克、呼吸衰竭、脑卒中、视神经损伤和脑神经损伤等严重型疾病。

提高缺氧耐受力的药物目前临床最常用的是利尿药如乙酰唑胺，另外还有肾上腺皮质激素类药物如地塞米松，氨茶碱等，但这些药由于其毒副作用，而不能长期使用，如乙酰唑胺长期应用易造成机体电解质紊乱等不良反应。此外，常用含红景天的中药制剂进行缺氧的预防和治疗，这类中药缓释剂能够辅助提高机体对缺氧的适应性，降低应激反应来提高缺氧耐受力的效果，但该类中药起效缓慢，效果也有限。中国专利申请号 200310104871. X 公开了左卡尼汀具有预防和治疗高原病的作用，但目前未见应用于临床的报道。

显然，目前市场上仍然缺乏一种可长期应用、无明显不良反应、可用于预防和治疗相结合的、有效提高缺氧耐受力的药物。

发明内容

本发明的目的之一是提供一种临床使用方便的、可口服的、能够有效提高缺氧耐受力的口服药物组合物，该药物组合物包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐，活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料，其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 100:1。

本发明的目的之二是提供上述口服药物组合物在制备提高缺氧耐受力的药物中的用途。

本发明的目的之三是提供上述口服药物组合物在制备提高血氧饱和度的药物中的用途。

本发明的研究者经过大量的动物实验,意外地发现将曲美他嗪或其可药用盐与左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐按照一定比例联合给药或组合成组合物,能够提高缺氧大鼠血氧饱和度,延长小鼠在缺氧条件下的存活时间。

本发明的研究者将曲美他嗪或其可药用盐与左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐和特定的药用辅料,按照一定的重量比制备成的适合于口服的药物制剂,如口服普通片剂、颗粒剂和口服液。

缺氧是指因组织的氧气供应不足或用氧障碍,而导致组织的代谢、功能和形态结构发生异常变化的病理过程。本发明所述的缺氧尤其指氧气供应不足而导致组织的代谢、功能和形态结构发生异常变化的病理过程。

本发明所述的缺氧的临床表现有头晕、头痛、耳鸣、眼花、四肢软弱无力、运动能力下降、思维迟钝、记忆力下降、恶心、呕吐、心慌、气短、呼吸急促、心跳快速无力等一般性的缺氧表现,以及心肌梗死、心绞痛、肺水肿、脑水肿、脑卒中、休克、呼吸障碍、视神经损伤、脑神经损伤等严重型疾病。

本发明所述的提高缺氧耐受力是对缺氧临床表现的病症和疾病的预防和治疗作用,尤其是指对头晕、头痛、耳鸣、眼花、四肢软弱无力、运动能力下降、思维迟钝、记忆力下降、恶心、呕吐、心慌、气短、呼吸急促、心跳快速无力等一般性的缺氧临床表现的预防和治疗作用。

本发明提供了一种提高缺氧耐受力口服药物组合物,其包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐,活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料,其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为100:1。

本发明口服药物组合物中,所述的左卡尼汀或其衍生物及其可药用盐选自左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀以及它们的可药用的盐,特别优选左卡尼汀;所述的曲美他嗪和左卡尼汀或其衍生物的可药用的盐包括它们与盐酸、溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸缘酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸形成的盐。

本发明口服药物组合物的一个特别优选的实例是普通片剂,该普通片剂包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐,活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料,其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 100 : 1。

本发明口服药物组合物的一个特别优选的实例是颗粒剂,该颗粒剂包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐,活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料,其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 100 : 1。

本发明口服药物组合物的一个特别优选的实例是口服液,该口服液包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐,活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料,其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 100 : 1。

本发明所述的口服药物组合物是以口服形式给药的制剂,包括颗粒剂、片剂、胶囊剂、口服液,优选片剂、颗粒剂、口服液,所述的口服药物组合物也可以是组合包装。

本发明还提供了左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐和曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料在组成的组合物在制备提高缺氧耐受力的药物中的用途,在所述药物中,左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的比例为 66-4000 : 1, 优选 66-100 : 1, 特别优选 100 : 1。成人给药的日剂量为:左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐 10-500mg/kg, 曲美他嗪及其可药用盐 0.1-1mg/kg。所述的左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐选自左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀及其可药用盐。所述的曲美他嗪和左卡尼汀或其衍生物的可药用的盐包括它们与盐酸、溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸缘酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸形成的盐。

本发明还提供了左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐和曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料在组成的组合物在制备提高血氧饱和度的药物中的用途,在所述药物中,左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的比例为 50-300 : 1, 优选 100 : 1。成人给药日剂量为:左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐 10-500mg/kg, 曲美他嗪或其可药用盐 0.1-1mg/kg。所述的左卡尼汀或其衍生物

或其可药用盐选自左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀及其可药用盐。所述的曲美他嗪和左卡尼汀或其衍生物的可药用的盐包括它们与盐酸、溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸橼酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸形成的盐。

具体实施例

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。

实施例一：观察左卡尼汀+盐酸曲美他嗪不同剂量配比口服对小鼠常压缺氧的影响

盐酸曲美他嗪：0.15、0.75、1.5、3、6、9mg/kg 相当于人用日剂量 1、5、10、20、40、60mg；

左卡尼汀：600mg/kg，约相当于人用日剂量 4g；

选用雄性小鼠 70 只，体重 $20 \pm 2g$ ，按体重随机分为 10 组，每组 10 只，20ml/kg 口服给药，空白对照组给予等体积生理盐水，1 次/天，连续 7 天，末次给药 1h 后，将各组小鼠放入预先加有 5g 钠石灰的 160ml 广口瓶中，每瓶 1 只，然后将瓶盖用凡士林涂抹封紧，以死亡为指标，记录小鼠存活时间，以存活时间延长 20% 以上定为疗效显著，结果见表 1。

表 1 常压耐缺氧存活时间比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别 / 剂量 (mg/kg)	存活时间 (min)	延长存活时间 (%)
正常对照组	21.5 \pm 5.6	-
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 0.15	29.0 \pm 2.1	34.9
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 0.75	29.5 \pm 2.9	37.2
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 1.5	30.4 \pm 3.3**	41.4
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 3	31.8 \pm 1.4*	47.9
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 6	35.4 \pm 4.5**	64.7
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 9	35.0 \pm 5.7**	62.8

注：与正常对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

结果表明：左卡尼汀与盐酸曲美他嗪（66-4000 : 1）组合成的组合物能够延长小鼠在缺氧下的存活时间，且伴随重量比的缩小效果越显著，当左卡尼汀和盐酸曲美他嗪重量比 100 : 1 时效果达到最显著。

实施例二：左卡尼汀 600mg/kg+ 盐酸曲美 6mg/kg 与单方灌胃给药对小鼠常压缺氧的比较

选用雄性小鼠 40 只,体重 20±2g,按体重随机分为 4 组,每组 10 只,20ml/kg 灌胃给药,空白对照组给予等体积生理盐水,1 次/天,连续 7 天,末次给药 1h 后,将各组小鼠放入预先加有 5g 钠石灰的 160ml 广口瓶中,每瓶 1 只,然后将瓶盖用凡士林涂抹封紧,以死亡为指标,记录小鼠存活时间。结果见表 2。

表 2 常压耐缺氧存活时间比较 (n=10, $\bar{x} \pm S$)

组别 / 剂量 (mg/kg)	存活时间 (min)	延长存活时间 (%)
正常对照组	21.5±5.6	—
盐酸曲美他嗪 6	26.0±5.2*	20.9
左卡尼汀 600	28.6±4.8*	33.0
盐酸曲美他嗪 6+左卡尼汀 600	36.0±7.1**	67.5

注：与正常对照组比较,*P<0.05,**P<0.01。

结果表明：组合物与单用左卡尼汀或盐酸曲美他嗪相比,能显著延长小鼠耐缺氧时间 (P<0.01),且两药合用有协同作用,说明复方优于单方。

实施例三：观察左卡尼汀+盐酸曲美他嗪不同配比对大鼠低压缺氧的影响

盐酸曲美他嗪：2、4、6mg/kg,约相当于人用日剂量 20、40、60mg;

左卡尼汀：200、400、600mg/kg,约相当于人用日剂量 2、4、6g;

选用 Wister 大鼠 70 只,体重 150g~190g,随机分为 7 组：常氧对照组：平原地区饲养、取材；急性缺氧组：将动物置于低压氧舱内,舱内氧分压为 11.0kPa (约相当于海拔 5000m 的氧分压)连续减压缺氧 3d 后,再置于舱内氧分压为 13.25kPa (约相当于海拔 4000m 的氧分压)的低压氧舱内采取标本 [郑悦,嵇扬.提高缺氧耐受力研究常用动物模型及提高缺氧耐受力药物.解放军药学学报,2010,26(2):170-173];给药组：20ml/kg 灌胃给药。于进低压氧舱前 4d 开始,持续 7d,在舱内氧分压为 13.25kPa (约相当于海拔 4000m 的氧分压)的低压氧舱内采取数据及标本。所有动物自由进食及饮水。

血液动力学测定：各组动物在相应时间点内分别经右颈外静脉插至心导管、肺动脉、经左颈总动脉插入心导管至主动脉、左心室；用四道生理记录仪检测记

录心率 (HR)、肺动脉压 (PAP)、主动脉收缩压 (SAP)、主动脉舒张压 (DAP)、左室收缩压 (LVSP)、左室舒张压 (LVEDP)、左心室压力最大上升速率 (+dp/dt_{max})，结果见表 3。

表 3 左卡尼汀和盐酸曲美他嗪不同配比对模拟高原缺氧条件下大鼠血液学指标的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别/剂量 (mg/kg)	PAP (kPa)	SAP (kPa)	DAP (kPa)	LVSP (kPa)	+dp/dt _{max} (kPa)	HR (heat/min)
常氧对照组	3.5 ± 0.6	15.8 ± 1.6	10.5 ± 2.8	16.9 ± 1.6	664 ± 83	360 ± 40
急性缺氧组	5.3 ± 0.7	22.9 ± 3.7	15.6 ± 3.2	25.5 ± 3.0	695 ± 72	377 ± 50
左卡尼汀 200+ 盐酸曲美他嗪 4	4.7 ± 0.8*	19.7 ± 2.3*	13.6 ± 3.5*	21.9 ± 2.8*	623 ± 77*	375 ± 52
左卡尼汀 400+ 盐酸曲美他嗪 4	4.2 ± 0.7**	18.2 ± 2.5**	12.5 ± 2.6**	20.1 ± 2.5**	561 ± 43**	370 ± 45
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 4	3.9 ± 0.5**	17.5 ± 1.9**	11.2 ± 2.4**	18.5 ± 1.8**	517 ± 60**	368 ± 48
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 6	3.6 ± 0.5**	16.1 ± 3.4**	10.8 ± 2.1**	17.2 ± 1.9**	494 ± 54**	365 ± 50
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 2	5.1 ± 0.6*	20.9 ± 3.5*	14.3 ± 3.1*	23.2 ± 3.2*	657 ± 75*	375 ± 58

注：与急性缺氧组比较，*P<0.05，**P<0.01。

血气分析：主动脉采血 1ml，肝素抗凝，测定血氧分压 PaO₂、氧饱和度 SaO₂ 等血气指标，结果见表 4。

表 4 左卡尼汀+盐酸曲美他嗪不同配比对模拟高原缺氧条件下大鼠血气分析的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂ (kPa)	SaO ₂ (%)
常氧对照组	12.2 ± 2.4	91.4 ± 6.3
急性缺氧组	5.5 ± 1.5	63.7 ± 13.8

左卡尼汀 200+ 盐酸曲美他嗪 4	6.9 ± 1.9**	72.5 ± 13.2**
左卡尼汀 400+ 盐酸曲美他嗪 4	8.2 ± 2.0**	83.6 ± 10.1**
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 4	8.1 ± 1.5**	78.9 ± 16.5**
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 6	9.8 ± 2.5**	90.7 ± 14.8**
左卡尼汀 600+ 盐酸曲美他嗪 2	6.3 ± 1.5**	70.4 ± 11.6**

注：与急性缺氧组比较，**P < 0.01。

结果表明：

由表 3，给药组均能显著提高血液动力学指标，说明具有提高缺氧耐受力的作用，以左卡尼汀 600mg/kg 和盐酸曲美他嗪 6mg/kg 的组合效果最接近常氧对照组。

由表 4，各给药组均能显著提高缺氧大鼠动脉血氧分压和氧饱和度 ($P < 0.01$)，说明本专利组合物能够增强血红蛋白与氧的结合力，增加携氧能力，具有提高缺氧耐受力的作用效果，以左卡尼汀 600mg/kg 和盐酸曲美他嗪 6mg/kg 的组合效果最接近常氧对照组。

实施例四 普通片制剂开发辅料的筛选研究

根据左卡尼汀的理化性质以及剂型的特点，左卡尼汀是极易吸湿的鳞片状晶体，应选择具有抗吸湿性的缓释辅料，本发明人通过大量药剂实验筛选出的辅料包括微晶纤维素、碳酸钙、交联聚维酮、滑石粉等，其中微晶纤维素和碳酸钙是赋形剂，交联聚维酮是崩解剂，滑石粉可以作为骨架材料增加颗粒和片剂的可成型性，也可以作为润滑剂防止压片过程中的粘冲。

赋形剂优选微晶纤维素和碳酸钙，其重量比直接决定了片剂的可压性，本发明人从实际制剂研发工艺过程考察，在固定活性成分、其他辅料比例的基础上，详细研究了关键辅料微晶纤维素和碳酸钙不同比例情况下，颗粒的成型性，片剂的成型性的差别，最终确定了微晶纤维素和碳酸钙的比例范围，结果见表 5。

表 5 微晶纤维素和碳酸钙不同比例制剂成型研究表

微晶纤维素:碳酸 钙	颗粒成型性	片剂成型性
5:1	颗粒分散，干燥后易过筛， 细粉较多，细粉量 20%-30%	可以压片，但极易发生粘冲， 需要严格控制环境湿度低于

		50%
2:1	颗粒分散，干燥后易过筛， 细粉较多，细粉量 15-20%	可以压片，但极易发生粘冲， 需要严格控制环境湿度低于 50%
1:1	颗粒松散，干燥后易过筛， 大小适中，细粉较少 2-6%	可以压片，不发生粘冲，不需 要控制环境湿度低于 50%
1:2	颗粒结块，干燥后能过筛， 大小适中，细粉量 5%-10%	可以压片，不发生粘冲，需要 严格控制环境湿度低于 50%
1:5	颗粒结块，干燥后难过筛， 颗粒细粉较多，细粉量 20% 以上	可以压片，发生粘冲，需要严 格控制环境湿度低于 50%

结果表明：微晶纤维素和碳酸钙重量比 5:1-1:5 均能实现压片，但从控制的难易程度优选微晶纤维素和碳酸钙重量比 1:1。

实施例五 颗粒剂制剂开发辅料筛选研究

根据左卡尼汀的理化性质以及剂型的特点，左卡尼汀是极易吸湿的鳞片状晶体，应选择具有抗吸湿性的缓释辅料，本发明人通过大量药剂实验筛选出的辅料包括乳糖、甘露醇、乙醇、柠檬酸等，其中乳糖和甘露醇是赋形剂，乙醇是粘合剂，柠檬酸是矫味剂。

赋形剂优选乳糖和甘露醇，本发明人从实际制剂研发工艺过程考察，在固定活性成分、其他辅料比例的基础上，详细研究了关键辅料乳糖和甘露醇不同比例情况下，颗粒的成型性，最终确定了乳糖和甘露醇的比例范围，结果见表 6。

表 6 乳糖和甘露醇不同比例制剂成型研究表

乳糖:甘露醇	颗粒成型性
5:1	颗粒易结块，干燥后不易分散，难整粒
2:1	颗粒松散，干燥后易分散，易整粒，细粉量 3%-5%
1:1	颗粒易松散，干燥后易分散，易整粒，细粉量 5%-10%
1:2	颗粒松散，干燥后易分散，易整粒，细粉量 10%-20%
1:5	颗粒易结块，干燥后不易分散，难整粒

结果表明：乳糖和甘露醇重量比 5:1-1:5 均能实现颗粒的制备，但从制备的难易

程度优选乳糖和甘露醇重量比 2: 1。

实施例六 口服液制剂开发辅料筛选研究

根据口服液的剂型特点，以及左卡尼汀具有鱼腥味的理化特征，筛选的辅料主要是矫味剂和甜味剂，包括甜蜜素、柠檬酸等，通过实验人员的口感鉴别，确定了甜蜜素和柠檬酸的比例，结果见表 7。

表 7 甜蜜素和柠檬酸不同比例口味研究表

柠檬酸:甜蜜素	鱼腥味	甜味	酸味
5:1	无	弱	强
2:1	无	适中	强
1:1	无	适中	适中
1:2	无	强	适中
1:5	有	强	弱

结果表明：柠檬酸和甜蜜素重量比 5:1-1:5 均没有刺激性口感，但最佳的口感优选柠檬酸和甜蜜素重量比 1: 1。

实施例七 复方左卡尼汀片

处方：(所用含量均为重量百分含量)

左卡尼汀	16%
盐酸曲美他嗪	10%
微晶纤维素	50%
碳酸钙	10%
交联聚维酮	4%
聚维酮	5%
滑石粉	4%
硬脂酸镁	1%

工艺：

- 1) 将左卡尼汀、盐酸曲美他嗪、微晶纤维素、碳酸钙、交联聚维酮、聚维酮、滑石粉分别过 100 目筛备用；
- 2) 按照处方称取左卡尼汀、盐酸曲美他嗪、微晶纤维素、碳酸钙、聚维酮混合均匀；

- 3) 加入 80% 乙醇溶液适量，制软材，过 20 目筛制颗粒；
- 4) 将湿颗粒置于 50℃ 鼓风干燥箱中，干燥 4 小时；
- 5) 干燥完毕后，取出，过 20 目筛整粒后，加入处方量的硬脂酸镁、滑石粉、交联聚维酮，混合均匀；
- 6) 根据片重要求，选择合适的冲头，压片。

实施例八 复方左卡尼汀片

处方：(所用含量均为重量百分含量)

左卡尼汀	80%
盐酸曲美他嗪	0.1%
微晶纤维素	6%
碳酸钙	3%
交联聚维酮	2%
聚维酮	4%
滑石粉	4%
硬脂酸镁	0.9%

工艺：

与实施例七一致

实施例九 复方左卡尼汀片

处方：(所用含量均为重量百分含量)

左卡尼汀	65%
盐酸曲美他嗪	10%
微晶纤维素	5%
碳酸钙	10%
交联聚维酮	2%
羧甲基纤维素钠	2%
滑石粉	5%
硬脂酸镁	1%

工艺：

- 1) 将左卡尼汀、盐酸曲美他嗪、微晶纤维素、碳酸钙、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠、滑石粉分别过 100 目筛备用。

- 2) 按照处方称取左卡尼汀、盐酸曲美他嗪、微晶纤维素、碳酸钙、羧甲基纤维素钠混合均匀；
- 3) 加入 70% 乙醇溶液适量，制软材，过 20 目筛制颗粒；
- 4) 将湿颗粒置于 50°C 鼓风干燥箱中，干燥 4 小时；
- 5) 干燥完毕后，取出，过 20 目筛整粒后，加入处方量的硬脂酸镁、滑石粉、交联聚维酮，混合均匀；
- 6) 根据片重要求，选择合适的冲头，压片

实施例十 复方左卡尼汀片

处方：(所用含量均为重量百分含量)

左卡尼汀	65%
盐酸曲美他嗪	0.2%
微晶纤维素	4%
碳酸钙	20%
交联羧甲基纤维素钠	2%
羧甲基纤维素钠	2%
滑石粉	5%
硬脂酸镁	0.8%

工艺：

与实施例九一致

实施例十一 复方左卡尼汀片

处方：(所用含量均为重量百分含量)

左卡尼汀	75%
盐酸曲美他嗪	0.75%
微晶纤维素	8%
碳酸钙	8%
交联羧甲基纤维素钠	2.25%
羧甲基纤维素钠	2%
滑石粉	3%
硬脂酸镁	1%

工艺：

与实施例九一致

实施例十二 复方左卡尼汀片

将实施例十一中的左卡尼汀改为乙酰左卡尼汀或丙酰左卡尼汀,其他处方和工艺与实施例九一致。

实施例十三 复方左卡尼汀片

将实施例十一中的左卡尼汀改为左卡尼汀与盐酸、溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸缘酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸分别形成的盐,其他处方和工艺与实施例九一致。

实施例十四 复方左卡尼汀片

将实施例十一中的盐酸曲美他嗪改为曲美他嗪与溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸缘酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸分别形成的盐,其他处方和工艺与实施例九一致。

实施例十五 组合包装制剂

分别制备或购买左卡尼汀和盐酸曲美他嗪制剂,如表8所示。

表8 不同规格的左卡尼和盐酸曲美他嗪制剂

左卡尼汀片	盐酸曲美他嗪片
左卡尼汀片 0.25g	盐酸曲美他嗪片 2mg
左卡尼汀片 0.333g	盐酸曲美他嗪片 3mg
左卡尼汀片 0.5g	盐酸曲美他嗪片 5mg
左卡尼汀片 1g	盐酸曲美他嗪片 10mg
左卡尼汀片 2g	盐酸曲美他嗪片 15mg
	盐酸曲美他嗪片 20mg
	盐酸曲美他嗪片 30mg

实施例十六 复方左卡尼汀颗粒剂

处方:(所用含量均为重量百分含量)

左卡尼汀 8%

盐酸曲美他嗪	1%
乳糖	50%
甘露醇	10%
糊精	21%
柠檬酸	3%
甜蜜素	2%
聚维酮	5%

工艺：

- 1) 将左卡尼汀、盐酸曲美他嗪、乳糖、甘露醇、聚维酮、糊精、柠檬酸、甜蜜素分别过 100 目筛备用；
- 2) 按照处方称取左卡尼汀、盐酸曲美他嗪、乳糖、甘露醇、聚维酮、糊精、柠檬酸、甜蜜素混合均匀；
- 3) 加入 70%乙醇溶液适量，制软材，过 20 目筛制颗粒；
- 4) 将湿颗粒置于 50℃鼓风干燥箱中，干燥 4 小时；
- 5) 干燥完毕后，取出，过 20 目筛整粒后，即得。

实施例十七 复方左卡尼汀颗粒剂

处方：(所用含量均为重量百分含量)

左卡尼汀	50%
盐酸曲美他嗪	0.1%
乳糖	20%
甘露醇	10%
糊精	11%
柠檬酸	3%
甜蜜素	0.9%
聚维酮	5%

工艺：

与实施例十六一致。

实施例十八 复方左卡尼汀颗粒剂

处方：(所用含量均为重量百分含量)

左卡尼汀	16%
------	-----

盐酸曲美他嗪	0.25%
乳糖	20%
甘露醇	40%
糊精	25%
柠檬酸	3%
甜蜜素	1%
香蕉香精	0.75%
聚维酮	4%

工艺：

与实施例十六一致。

实施例十九 复方左卡尼汀颗粒剂

处方：(所用含量均为重量百分含量)

左卡尼汀	20%
盐酸曲美他嗪	0.2%
乳糖	40%
甘露醇	20%
糊精	15%
柠檬酸	1%
甜蜜素	1%
香蕉香精	0.8%
聚维酮	2%

工艺：

与实施例十六一致。

实施例二十 复方左卡尼汀颗粒剂

将实施例十九中的左卡尼汀改为左卡尼汀与盐酸、溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸橼酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸分别形成的盐，其他处方和工艺与实施例十六一致。

实施例二十一 复方左卡尼汀颗粒剂

将实施例十九中的盐酸曲美他嗪改为曲美他嗪与溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸缘酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸分别形成的盐，其他处方和工艺与实施例十六一致。

实施例二十二 组合包装制剂

分别制备或购买左卡尼汀和盐酸曲美他嗪制剂，如表 9 所示。

表 9 不同规格的左卡尼汀和盐酸曲美他嗪制剂

左卡尼汀颗粒剂	盐酸曲美他嗪颗粒剂
左卡尼汀颗粒剂 0.25g	盐酸曲美他嗪颗粒剂 2mg
左卡尼汀颗粒剂 0.333g	盐酸曲美他嗪颗粒剂 3mg
左卡尼汀颗粒剂 0.5g	盐酸曲美他嗪颗粒剂 5mg
左卡尼汀颗粒剂 1g	盐酸曲美他嗪颗粒剂 10mg
左卡尼汀颗粒剂 2g	盐酸曲美他嗪颗粒剂 15mg
	盐酸曲美他嗪颗粒剂 20mg
	盐酸曲美他嗪颗粒剂 30mg

实施例二十三 复方左卡尼汀口服液

处方：(所用含量均为重量/体积百分含量)

左卡尼汀	5%
盐酸曲美他嗪	0.6%
乳糖	10%
甘露醇	10%
柠檬酸	5%
甜蜜素	1%
山梨酸钾	0.02%
蒸馏水	适量

工艺：

按处方称取原辅料，加入适量蒸馏水溶解后，再加入蒸馏水稀释至规定溶度，即得。

实施例二十四 复方左卡尼汀口服液

处方：(所用含量均为重量/体积百分含量)

左卡尼汀	60%
盐酸曲美他嗪	0.1%
乳糖	10%
甘露醇	10%
柠檬酸	4%
甜蜜素	2%
山梨酸钾	0.02%
蒸馏水	适量

工艺：

按处方称取原辅料，加入适量蒸馏水溶解后，再加入蒸馏水稀释至规定溶度，即得。

实施例二十五 复方左卡尼汀口服液

处方：(所用含量均为重量/体积百分含量)

左卡尼汀	30%
盐酸曲美他嗪	0.3%
乳糖	10%
甘露醇	10%
柠檬酸	4%
甜蜜素	2%
山梨酸钾	0.02%
蒸馏水	适量

工艺：

按处方称取原辅料，加入适量蒸馏水溶解后，再加入蒸馏水稀释至规定溶度，即得。

实施例二十六 复方左卡尼汀口服液

处方：(所用含量均为重量/体积百分含量)

左卡尼汀	10%
盐酸曲美他嗪	0.1%
乳糖	5%

甘露醇	15%
柠檬酸	2%
甜蜜素	2%
山梨酸钾	0.02%
蒸馏水	适量

工艺：

按处方称取原辅料，加入适量蒸馏水溶解后，再加入蒸馏水稀释至规定溶度，即得。

实施例二十七 复方左卡尼汀口服液

将实施例二十六中的左卡尼汀改为左卡尼汀与盐酸、溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸缘酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸分别形成的盐，其他处方和工艺与实施例二十六一致。

实施例二十八 复方左卡尼汀颗粒剂

将实施例二十六中的盐酸曲美他嗪改为曲美他嗪与溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸缘酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸分别形成的盐，其他处方和工艺与实施例二十六一致。

实施例二十九 组合包装制剂

分别制备或购买左卡尼汀和盐酸曲美他嗪制剂，如表 10 所示。

表 10 不同规格的左卡尼和盐酸曲美他嗪制剂

左卡尼汀口服液	盐酸曲美他嗪口服液
左卡尼汀口服液 0.25g	盐酸曲美他嗪口服液 2mg
左卡尼汀口服液 0.333g	盐酸曲美他嗪口服液 3mg
左卡尼汀口服液 0.5g	盐酸曲美他嗪口服液 5mg
左卡尼汀口服液 1g	盐酸曲美他嗪口服液 10mg
左卡尼汀口服液 2g	盐酸曲美他嗪口服液 15mg
	盐酸曲美他嗪口服液 20mg
	盐酸曲美他嗪口服液 30mg

- 1、一种提高缺氧耐受力的口服药物组合物，其特征在于该药物组合物包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐，活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料，其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 100:1。
- 2、权利要求 1 所述的口服药物组合物，其特征在于其中所述的左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐选自左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀及其可药用盐。
- 3、权利要求 1 所述的口服药物组合物，其特征在于其中所述的曲美他嗪和左卡尼汀或其衍生物的可药用的盐包括它们与盐酸、溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸橼酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸形成的盐。
- 4、权利要求 1-3 任一权利要求所述的口服药物组合物，其特征在于其中所述的口服药物组合物是普通片剂、颗粒剂和口服液。
- 5、权利要求 4 所述的口服药物组合物，其特征在于所述药物组合物是普通片剂。
- 6、权利要求 5 所述的口服药物组合物，其特征在于所述的普通片剂包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐，活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料，其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 100:1。
- 7、权利要求 4 所述的口服药物组合物，其特征在于所述药物组合物是颗粒剂。
- 8、权利要求 7 所述的口服药物组合物，其特征在于所述颗粒剂包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐，活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料，其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 100:1。
- 9、权利要求 4 所述的口服药物组合物，其特征在于所述药物组合物是口服液。
- 10、权利要求 9 所述的口服药物组合物，其特征在于所述的口服液包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐，活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料，其中左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 100:1。
- 11、权利要求 1-10 所述的口服药物组合物，其特征在于所述的口服药物组合物是组合包装。

12、权利要求 1-11 任一项所述的口服药物组合物在制备提高缺氧耐受力的药物中的用途，其特征在于：左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的比例为 66-4000 : 1。

13、权利要求 12 所述的用途，其特征在于左卡尼汀或其衍生物或其可药用与曲美他嗪及其可药用盐重量比为 66-100 : 1。

14、权利要求 13 所述的用途，其特征在于左卡尼汀或其衍生物或其可药用与曲美他嗪及其可药用盐重量比为 100 : 1。

15、权利要求 1-10 任一项所述的口服药物制剂在制备提高血氧饱和度的药物中的用途，其特征在于：左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐与曲美他嗪或其可药用盐的重量比为 50-300 : 1。

16、权利要求 15 所述的用途，其特征在于左卡尼汀或其衍生物或其可药用与曲美他嗪及其可药用盐重量比为 100 : 1。

17、权利要求 12-16 任一项所述的用途，其特征在于所述的口服药物组合物包括包括活性成分左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐，活性成分曲美他嗪或其可药用盐和可药用辅料。

18、权利要求 17 所述的用途，其特征在于其中所述的左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐选自左卡尼汀、乙酰左卡尼汀、丙酰左卡尼汀及其可药用盐。

19、权利要求 17 所述的用途，其特征在于其中所述的曲美他嗪和左卡尼汀或其衍生物的可药用的盐包括它们与盐酸、溴氢酸、碘氢酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、富马酸、枸缘酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸和对甲苯磺酸形成的盐。

20、权利要求 12-19 任一项所述的用途，其特征在于成人给药的日剂量为：左卡尼汀或其衍生物或其可药用盐 10-500mg / kg，曲美他嗪及其可药用盐 0.1-1mg / kg。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/075896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/495 (2006.01) i; A61K 31/205 (2006.01) i; A61P 39/00 (2006.01) i; A61P 9/10 (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)

WPI, EPODOC, CNPAT(CN), CNKI(CN), Chinese Pharmaceutical Abstract (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US),
 EMBASE: trimetazidine, levocarnitine, Cartinine, cartan, cardiogen, carnitene, carnivor, Vitamin BT, anoxia, oxygen poor, canitine.,
 vasorel

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102293772 A (CHANGZHOU SHANMEI PHARM RES&DEV CENT) 28 December 2011 (28.12.2011) claims 1-9, description, paragraph [0007], embodiments 1 and 2	1-11
A	CN 102293772 A (CHANGZHOU SHANMEI PHARM RES&DEV CENT) 28 December 2011(28.12.2011) claims 1-9, description, paragraph [0007], embodiments 1 and 2	12-20

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 15 July 2014	Date of mailing of the international search report 29 July 2014
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer XIU, Wen Telephone No. (86-10)62411205

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/075896

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102293772 A	28 December 2011	W O 2011160434 A I	29 December 2011

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/495 (2006. 01) i ; A61K 31/205 (2006. 01) i ; A61P 39/00 (2006. 01) i ; A61P 9/10 (2006. 01) i</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</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>WPI, EPODOC, CNPAT (CN), CNKI (CN), 中国药学文摘库 (CN), Medl ine, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE, 冠脉舒, 心康宁, 三甲氧苄嗪, 万爽力, 曲美他嗪, 卡尼汀, 康胃, 肉毒碱, 卡尼汀, 卡立停, 卡尼汀, 肉碱, 康胃素, 贝康亭, 维他命 B T, 左卡尼汀, 缺氧, trimetazidine, levocarnitine, cartan, vitamin BT, cardiogen, carnitene, anoxia, oxygen poor</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">类型*</th> <th style="width:70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width:20%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center;">X</td> <td>CN 102293772A (常州善美药物研究开发有限公司) 2011年12月28日 (2011-12-28) 权利要求 1-9, 说明书第 0007 段, 实施例 1-2</td> <td style="text-align:center;">1-11</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">A</td> <td>CN 102293772A (常州善美药物研究开发有限公司) 2011年12月28日 (2011-12-28) 权利要求 1-9, 说明书第 0007 段, 实施例 1-2</td> <td style="text-align:center;">12-20</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 102293772A (常州善美药物研究开发有限公司) 2011年12月28日 (2011-12-28) 权利要求 1-9, 说明书第 0007 段, 实施例 1-2	1-11	A	CN 102293772A (常州善美药物研究开发有限公司) 2011年12月28日 (2011-12-28) 权利要求 1-9, 说明书第 0007 段, 实施例 1-2	12-20
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
X	CN 102293772A (常州善美药物研究开发有限公司) 2011年12月28日 (2011-12-28) 权利要求 1-9, 说明书第 0007 段, 实施例 1-2	1-11									
A	CN 102293772A (常州善美药物研究开发有限公司) 2011年12月28日 (2011-12-28) 权利要求 1-9, 说明书第 0007 段, 实施例 1-2	12-20									
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>											
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <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>“V” 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>“?” 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> </td> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <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>“&” 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			<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>“V” 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>“?” 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>“&” 同族专利的文件</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>“V” 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>“?” 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>“&” 同族专利的文件</p>										
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p style="text-align:center;">2014 年 7 月 15 日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p style="text-align:center;">2014 年 7 月 29 日</p>										
<p>ISA/CN 的名称和邮寄地址</p> <p style="text-align:center;">中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10) 62019451</p>	<p>授权官员</p> <p style="text-align:center;">修文</p> <p>电话号码 (86-10) 6241 1205</p>										

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/075896

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 102293772A	2011年12月28日	wo 2011 160434A1	2011年12月29日