

(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
2023年11月9日 (09.11.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/213293 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 38/05 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/092238

(22) 国际申请日: 2023年5月5日 (05.05.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210532274.X 2022年5月6日 (06.05.2022) CN

(71) 申请人:北京康蒂尼药业股份有限公司(**BEIJING CONTINENT PHARMACEUTICALS CO., LTD**) [CN/CN]; 中国北京市顺义区林河工业开发区顺康路60号, Beijing 101320 (CN)。

(72) 发明人:章莉(**ZHANG, Li**); 中国北京市朝阳区望京街望京SOHO塔3B座507-509, Beijing 100102 (CN)。李艳杰(**LI, Yanjie**); 中国北京市朝阳区望京街望京SOHO塔3B座507-509, Beijing 100102 (CN)。刘红(**LIU, Hong**); 中国北京市朝阳区望京街望京SOHO塔3B座507-509, Beijing 100102 (CN)。凌飒(**LING, Sa**); 中国北京市朝阳区望京街望京SOHO塔3B座507-509, Beijing 100102 (CN)。吴海燕(**WU, Haiyan**); 中国北京市朝阳区望京街望京SOHO塔3B座507-509, Beijing 100102 (CN)。

(74) 代理人:北京知元同创知识产权代理事务所(普通合伙)(**BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM**); 中国北京市海淀区上地东路35号院1号楼4层3-509, Beijing 100085 (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:** DIPEPTIDE DERIVATIVE COMPOSITION, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种二肽衍生物组合物及其制备方法和用途

(57) **Abstract:** The present invention relates to a dipeptide derivative composition, a preparation method therefor, and use thereof. The composition comprises (a) a compound represented by formula I, (b) glycine, and (c) an antioxidant. The composition has good auxiliary material compatibility. A freeze-dried formulation prepared from the composition has low impurity content and features good stability under high humidity, strong light, and low temperature storage conditions.

(57) 摘要: 本发明涉及一种二肽衍生物组合物及其制备方法和用途, 所述组合物包含(a)式I化合物, (b)甘氨酸和(c)抗氧化剂, 所述组合物具有良好的辅料相容性, 依据该组合物制备得到的冻干制剂杂质含量低, 在高湿、强光以及低温贮存条件下均具有良好稳定性。



WO 2023/213293 A1

说明书

一种二肽衍生物组合物及其制备方法和用途

本申请要求2022年5月6日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202210532274.X，发明名称为“一种二肽衍生物组合物及其制备方法和用途”的在先申请的优先权。所述申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

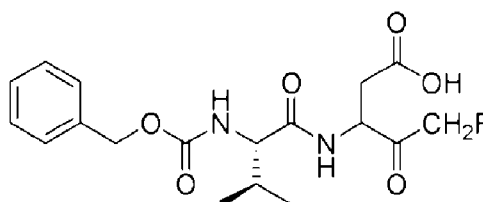
技术领域

本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种二肽衍生物组合物及其制备方法和用途。

背景技术

肝衰竭是指由多种因素引起的严重肝脏损害，导致肝脏本身合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿，临床上出现以凝血酶机制障碍、黄疸、肝性脑病、脱水等表现的一组症候群。肝衰竭的病死率极高。

专利申请 CN201110025509.8、CN201110025516.8 披露了一种可用于治疗肝衰竭的二肽衍生物，其结构如下所示：



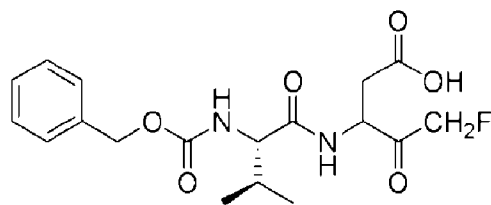
该二肽衍生物化学名称为 3-(2-苄氧羰基氨基-3-甲基-丁酰胺基)-5-氟-4-氧代-戊酸 (F573)，其能够显著抑制或逆转肝衰竭，对于肝衰竭有显著的疗效，并且对细胞没有明显的毒性。

该二肽衍生物容易在口腔和胃肠道环境中，被口腔及胃肠道中的各种酶破坏，又因肝脏首过作用易失效。所以，不适宜设计为口服剂型。且经研究发现，该二肽衍生物在水溶液中稳定性差，同时不能耐受湿热灭菌，因而需要开发一种稳定性高，杂质含量低，且副作用低的注射剂型。

发明内容

为改善现有技术中存在的问题，第一方面，本发明提供一种药物组合物，包括如下组分：

(a) 式 I 化合物，结构如下：



;

(b) 甘氨酸;

(c) 抗氧化剂。

根据本发明的实施方案，所述抗氧化剂选自抗坏血酸、依地酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠中的一种，两种或更多种。

根据本发明的实施方案，所述组合物任选进一步包括组分 (d) pH 调节剂；在一些实施方案中，所述 pH 调节剂为碱性试剂，选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾或磷酸氢二钠中的一种，两种或更多种。

根据本发明的实施方案，所述组分 (a) 占组合物总量的约 0.5% 至约 10.0% (w/w)，例如为 0.5%，1.5%，2.0%，2.5%，3.0%，3.5%，4.0%，4.5%，5.0%，6.0%，7.0%，8.0%，9.0%，10.0% (w/w)。优选的，所述组分 (a) 占组合物总量的约 2.0% 至约 5.0% (w/w)；

根据本发明的实施方案，所述组分 (b) 占组合物总量的约 0.5% 至约 15.0% (w/w)，例如为 0.5%，1.5%，2.0%，2.5%，3.0%，3.5%，4.0%，4.5%，5.0%，5.5%，6.0%，6.5%，7.0%，7.5%，8.0%，8.5%，9.0%，9.5%，10.0%，11.0%，12.0%，13.0%，14.0%，15.0% (w/w)。优选的，所述组分 (b) 占组合物总量的约 3.0% 至约 10.0% (w/w)；

根据本发明的实施方案，所述组分 (c) 占组合物总量的约 0.01% 至约 0.50% (w/w)，例如为 0.01%，0.05%，0.10%，0.15%，0.20%，0.25%，0.30%，0.40%，0.50% (w/w)。优选的，所述组分 (c) 占组合物总量的约 0.05% 至约 0.30% (w/w)；

根据本发明的实施方案，所述组合物的 pH 值大于 7.0，在一些实施方案中，所述组合物的 pH 值范围选自 7.0-9.0，例如为 7.0，7.1，7.2，7.3，7.4，7.5，7.6，7.7，7.8，7.9，8.0，8.1，8.2，8.3，8.4，8.5，8.6，8.7，8.8，8.9，9.0，优选的为 7.5-8.5。

根据本发明的实施方案，所述组合物为冻干粉针剂。

第二方面，本发明提供一种所述药物组合物的制备方法，包括如下步骤：

(a1) 加入处方量的抗氧化剂、甘氨酸，并任选加入 pH 调节剂，混合均匀；

(a2) 向步骤 (a1) 得到的溶液中，加入处方量的式 I 化合物，使其溶解。

根据本发明的实施方案，所述药物组合物的制备方法，进一步包括如下步骤：

(a3) 将步骤 (a2) 得到的液体进行除菌过滤，冻干。

根据本发明的实施方案，所述步骤（a1）中，将处方量的抗氧化剂、甘氨酸加入 pH 调节剂中；优选的，所述 pH 调节剂以水溶液形式，浓度为 0.5-3mol/L，例如为 0.5mol/L，1.0mol/L，1.5mol/L，2.0mol/L，3.0mol/L；更优选的，所述 pH 调节剂为 1mol/L 的碳酸氢钠水溶液；在一些实施方案中，步骤（a1）得到的液体 pH 值大于 7.0，优选 pH 值范围为 7.0-9.0，更优选的，为 7.5-8.5；

根据本发明的实施方案，所述步骤（a2）中，将步骤（a1）得到的溶液温度控制在 8~15°C，再加入处方量的式 I 化合物；在一些实施方案中，先将式 I 化合物过 80-200 目筛（例如可选自 100 目筛），再加入到步骤（a1）得到的溶液中；

根据本发明的实施方案，所述步骤（a1）、（a2）过程中采用氮气保护。

根据本发明的实施方案，所述步骤（a3）中，采用微孔滤膜除菌过滤。优选的，所述微孔滤膜为聚醚砜微孔滤膜。

根据本发明一个优选的方案，所述药物组合物的制备方法包括如下步骤：

称取处方量的焦亚硫酸钠和甘氨酸加入碳酸氢钠溶液中搅拌使其完全溶解，调节 pH 值为 7.0-9.0；将溶液温度控制在 8~15°C，然后加入处方量 F573，搅拌 30-50 分钟使溶解，整个配液过程进行氮气保护，除菌过滤，灌装，同时加开花丁基胶塞至适当高度，冻干。优选的，还包括冻干后，箱内压塞、出箱、轧盖、灯检、贴签、包装、送样、检验合格后成品入库。

第三方面，本发明提供所述药物组合物在制备用于预防或治疗肝衰竭的药物中的用途。

根据本发明的实施方案，所述的肝衰竭包括：急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、和慢加急性肝衰竭、慢性肝衰竭。

根据本发明的实施方案，所述的药物还用于提高肝衰竭病人的生存率；和/或用于改善肝衰竭病人的肝功能指标。在一些实施方案中，所述的改善肝功能指标包括：降低降低丙氨酸转氨酶(ALT)、降低天冬氨酸转氨酶(AST)和/或降低总胆红素(TBil)。

有益效果

本发明提供了一种式I的二肽衍生物的稳定组合物，具有良好的辅料相容性，依据该组合物制备得到的冻干制剂杂质含量低，在高湿、强光以及低温贮存条件下均具有良好稳定性。

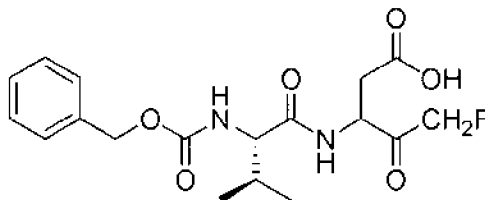
具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本

发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

除非另有说明,以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品,或者可以通过已知方法制备。

试剂: 3-(2-苄氧羰基氨基-3-甲基-丁酰胺基)-5-氟-4-氧代-戊酸(简称 F573, 由北京康蒂尼药业股份有限公司提供) 结构如下:



式 I

仪器设备: LYO-25 药用真空冷冻干燥机, 岛津 20A 高效液相色谱仪, HP1100 高效液相色谱仪, Mettler AE240 天平。

实施例 1 F573 注射液制备

1.1 以制备 F573 的注射液为目的, 筛选注射溶剂

表 A-1 溶剂影响

种类	溶剂	用量	溶解情况
注射用水	注射用水;调节 pH 至 4.0~5.0	2ml:30mg F573	混浊
注射用水	注射用水;调节 pH 至 2.0~2.5	2ml:30mg F573	混浊
注射用油	植物油	2ml:30mg F573	混浊
非水溶剂	乙醇/水 (10%/90%)	2ml:30mg F573	混浊
非水溶剂	丙二醇/水 (50%/50%)	2ml:30mg F573	混浊
非水溶剂	丙二醇/水 (80%/20%); 调节 pH 至 4.0~5.0	2ml:30mg F573	澄清

结果显示: F573 在丙二醇/水溶液 (80%/20%; 调节 pH 至 4.0~5.0) 中完全溶解。

1.2 F573 注射液的稳定性考察

将 F573 溶解于丙二醇/水溶液 (80%/20%; 调节 pH 至 4.0~5.0) 中, 在 120°C, 15min 条件下高温灭菌 15 分钟, 然后进行检测 (结果参见下表 1-2)。

表 A-2 F573 溶液高温灭菌前后考察结果

	含量 (mg/ml)	有关物质 (%)
灭菌前	16.08	1.80
灭菌后	8.82	47.22

结果显示：高温灭菌后的样品，有关物质增加了约 50%，F573 含量降低了约 50%。可见 F573 在水溶液中稳定性差，同时不能耐受湿热灭菌，因此不宜开发成小容量注射剂或大容量注射剂。

实施例 2 粉针剂 (F573+非水溶剂配制使用)

制备复合包装的 F573 粉针剂，即每套含 1 瓶含 30mg 主药的灭菌粉末和 2ml 非水溶剂，即配制即用，酌加适量的止痛剂（苯甲醇），需要首先采用 90%乙醇溶液作为溶剂，对 F573 原料进行溶解、结晶、除炭、干燥等处理。结果发现，对原料进行重结晶以及除炭等处理工艺，将导致收率约为 50%，且可能引起晶型改变等问题。因此，F573 不宜开发为上述剂型。

实施例 3 冻干组合物配方研究

3.1 辅料影响实验

在冻干制剂中，甘露醇可以作为载体用于形成均匀骨架；而氨基酸不仅可用作冻干剂的骨架剂，也是常见的蛋白质保护剂。选择 F573 不添加其它辅料以及分别添加精氨酸，甘氨酸，甘露醇的配方，采用如下冻干工艺制备：将 F573 过 100 目筛，备用。称取适量的碳酸氢钠配制成 1mol/L 的溶液，备用。称取处方量的精氨酸、甘氨酸或者甘露醇加入上述碳酸氢钠溶液中搅拌使其完全溶解；将溶液温度控制在 8~15℃，然后加入处方量 F573，边加边搅拌，搅拌 40 分钟使溶解，整个配液过程进行氮气保护。终端过滤器采用 0.22μm 的聚醚砜微孔滤膜（滤芯）进行除菌过滤，灌装，同时加开花丁基胶塞至适当高度，冻干，得到块状物。

研究结果如下表 B-1 所示，可以看出甘氨酸更适合作为骨架剂。

表 B-1

配方/用量	外观	F573%含量 (标示量)	有关物质%
F573 (30g)	类白色疏松块状物	100.4	2.51
F573 (30g) +精氨酸 (50g)	淡黄色疏松块状物	45.1	14.28

F573 (30g) +甘氨酸 (50g)	类白色疏松块状物	92.1	2.65
F573 (30g) +甘露醇 (50g)	类白色疏松块状物; 有萎缩现象	96.5	2.65

3.2 F573 与辅料相容性试验结果, 将 F573 与甘氨酸、焦亚硫酸钠分别进行配伍研究, 如下表 B-2、B-3 所示, 可见 F573 适于和甘氨酸、焦亚硫酸钠配伍。

表 B-2 F573 与甘氨酸相容性试验结果

条件	时间 (天)	检测结果		
		外观	含量 (标示量%)	有关物质%
	0	白色粉末	91.79	1.34
60°C	5	白色粉末	104.44	1.26
	10	白色粉末	84.76	1.27
光照	5	白色粉末	97.83	1.36
	10	白色粉末	91.71	1.51
高湿	5	白色粉末	89.54	1.41
	10	白色粉末	106.95	1.39

表 B-3 F573 与焦亚硫酸钠相容性试验结果

条件	时间 (天)	检测结果		
		外观	含量 (标示量%)	有关物质%
	0	白色粉末	97.03	1.43
60°C	5	白色粉末	91.62	1.51
	10	白色粉末	99.42	1.75
光照	5	白色粉末	94.76	1.40
	10	白色粉末	95.88	1.63
高湿	5	白色粉末	99.67	1.13
	10	白色粉末	99.12	1.22

3.3 处方优化实验

选择焦亚硫酸钠和甘氨酸作为 F573 冻干制剂的辅料, 并对这 2 个因素进行考察以便进一

步优化配方，每因素分别设 3 个水平，以正交表 L9 (34) 安排 9 个处方进行实验，以冻干针物理外观、复溶时间及 pH 值作为评价指标，对结果进行分析，实验因素水平的分配见表 C-1，实验结果及统计分析见表 C-2、表 C-3。

表 C-1 因素水平表

水 平	因素 A 抗氧化剂	因素 B 骨架剂
1	焦亚硫酸钠 0.05%	甘氨酸 20mg/支
2	焦亚硫酸钠 0.1%	甘氨酸 35mg/支
3	焦亚硫酸钠 0.2%	甘氨酸 50mg/支

表 C-2 处方优化试验结果

试验号	因 素			外观 评分	复溶时 间 (s)	pH	综合评 分(Y)
	A	B	C				
1	1 (0.05%)	1 (20mg)	1	1	6	8.79	10
2	1	2 (35mg)	2	4	10	8.47	50.0
3	1	3 (50mg)	3	5	25	8.25	90
4	2 (0.1%)	1	2	1	7	8.71	10.6
5	2	2	3	4	12	8.45	53.8
6	2	3	1	5	22	8.27	84.1
7	3 (0.2%)	1	3	1	7	8.66	9.7
8	3	2	1	4	13	8.35	54.1
9	3	3	2	5	19	8.26	77.5
Yj1	150	30.3	148.2	$T = \sum Y_i = 439.8$ $T^2 = 193424.04$			
Yj2	148.5	157.9	138.1				
Yj3	141.3	251.6	153.5				
Yj1 ²	22500	918.09	21963.24	$P = 1/9 * T^2 = 21491.56$ $Q_r = \sum (Y_i^2) = 29806.76$			
Yj2 ²	22052.25	24932.41	19071.61				
Yj3 ²	19965.69	63302.56	23562.25				
Qj	21505.98	29717.69	21532.37				
Sj	14.42	8226.13	40.81				

注：综合评价中，外观占 50%，复溶时间占 40%，pH 值占 10%。

表 C-3 方差分析

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F 值	临界值	显著性	最优方案
B	8226.13	2	4113.07	276.97	F0.05 (2, 6) =5.14; F0.01 (2, 6) =10.92	影响非常显著	B3
误差	89.07	6	14.85				
总和	S=8315.2	8					

实施例 4 冻干制剂 F-1

4.1 F-1 的制备

制剂处方 F-1(1000 支用量)

F573 30g

甘氨酸 50g

焦亚硫酸钠 1g

碳酸氢钠 适量

注射用水加至 1000ml 。

将 F573 过 100 目筛，备用。称取适量的碳酸氢钠配制成 1mol/L 的溶液，备用。另称取处方量的焦亚硫酸钠和甘氨酸加入上述碳酸氢钠溶液中搅拌使其完全溶解，调节 pH 值为 7.5-8.5；将溶液温度控制在 8~15℃，然后加入处方量 F573，边加边搅拌，搅拌 40 分钟使溶解，整个配液过程进行氮气保护。检测，pH、含量合格后过滤。终端过滤器采用聚醚砜微孔滤膜（滤芯）进行除菌过滤，药液可见异物检查合格后入盛药用大理瓶，调整装量后灌装，同时加开花丁基胶塞至适当高度。冻干、箱内压塞、出箱、轧盖、灯检、贴签、包装、送样、检验合格后成品入库。成品置 4-8℃下保存。

4.2 取三批按照上述 F-1 制备工艺的样品，分别考察制剂在高湿、强光以及在低温贮存条件下的长期稳定性，检测结果如下所示。结果表明：注射用 F573 的各项检查项目均符合药典对于制剂稳定性的规定。

表 D-1 三批样品检测结果

批号	检测结果		
	含量	有关物质%	水分 (%)

	外观	pH 值	(标示量%)	最大杂质%	总杂质%	
20110501	类白色疏松块状物	8.5	96.3	0.6	4.5	2.5
20110502	类白色疏松块状物	8.5	97.9	0.6	4.5	2.5
20110503	类白色疏松块状物	8.8	94.4	0.5	4.0	2.6

表 D-2 注射用 F573 (20110501) 90.0%高湿度 (25°C) 条件下的稳定性试验结果

放置天数	形状 外观/颜色	酸度值	单个最大 杂质 (%)	总杂质 (%)	含量 (%)	综合评价
0	白色冻干 粉末	8.5	0.61	4.52	96.3	符合标准 规定
5	白色冻干 粉末	8.5	0.77	5.34	92.7	符合标准 规定
10	白色冻干 粉末	8.5	0.83	5.48	92.2	符合标准 规定

表D-3. 注射用F573 (20110501) 4500lx 强光照射条件下稳定性试验结果

放置天数	形状 外观/颜色	酸度值	单个最大 杂质 (%)	总杂质 (%)	含量 (%)	综合评价
0	白色冻干 粉末	8.5	0.61	4.52	96.3	符合标准 规定
5	白色冻干 粉末	8.5	0.83	5.64	92.7	符合标准 规定
10	白色冻干 粉末	8.5	1.04	6.79	90.4	符合标准 规定

表 D-4 注射用 F573 (20110501) 在冰箱贮存 (2~8°C) 条件下长期试验结果

时间 (月)	最大杂质 (%)	总杂质 (%)	含量 (%)	综合评价
18	0.744	4.704	95.296	符合规定
24	0.978	5.413	94.587	符合规定

表 D-5.注射用 F573 (20110502) 在冰箱贮存 (2~8°C) 条件下长期试验结果

时间 (月)	最大杂质 (%)	总杂质 (%)	含量 (%)	综合评价
18	0.754	4.768	95.232	符合规定
24	0.948	5.277	94.723	符合规定

表 D-6.注射用 F573 (20110503) 在冰箱贮存 (2~8°C) 条件下长期试验结果

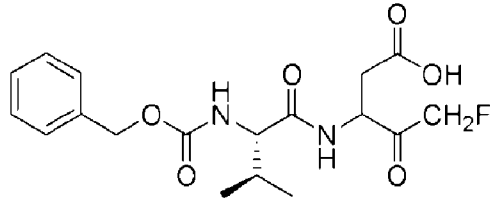
时间 (月)	最大杂质 (%)	总杂质 (%)	含量 (%)	综合评价
18	0.752	4.631	95.369	符合规定
24	1.001	5.524	94.476	符合规定

以上, 对本发明示例性的实施方式进行了说明。但是, 本发明的保护范围不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内, 所做的任何修改、等同替换、改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求

1. 一种药物组合物，包括如下组分：

(a) 式 I 化合物，结构如下：



；

(b) 甘氨酸；

(c) 抗氧化剂。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于，所述抗氧化剂选自抗坏血酸、依地酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠中的一种，两种或更多种。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于，所述组合物任选进一步包括组分 (d) pH 调节剂；在一些实施方案中，所述 pH 调节剂为碱性试剂，选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾或磷酸氢二钠中的一种，两种或更多种。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于，

所述组分 (a) 占组合物总量的 0.5% 至 10.0% (w/w)；优选的，所述组分 (a) 占组合物总量的 2.0% 至 5.0% (w/w)；

所述组分 (b) 占组合物总量的约 0.5% 至约 15.0% (w/w)；优选的，所述组分 (b) 占组合物总量的 3.0% 至约 10.0% (w/w)；

所述组分 (c) 占组合物总量的 0.01% 至 0.50% (w/w)；优选的，所述组分 (c) 占组合物总量的 0.05% 至 0.30% (w/w)。

5. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于，所述组合物的 pH 值大于 7.0，优选的，为 7.0-9.0，更优选的，为 7.5-8.5。

6. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于，所述组合物为冻干粉针剂。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

(a1) 加入处方量的抗氧化剂、甘氨酸，并任选加入 pH 调节剂，混合均匀；

(a2) 向步骤 (a1) 得到的溶液中，加入处方量的式 I 化合物，使其溶解；

优选的，所述制备方法还包括如下步骤：

(a3) 将步骤 (a2) 得到的液体进行除菌过滤，冻干。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，
所述步骤 (a1) 中，将处方量的抗氧化剂、甘氨酸加入 pH 调节剂中；
所述步骤 (a2) 中，将步骤 (a1) 得到的溶液温度控制在 8~15°C，再加入处方量的式 I 化合物。
9. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：
称取处方量的焦亚硫酸钠和甘氨酸加入碳酸氢钠溶液中搅拌使其完全溶解，调节 pH 值为 7.0-9.0；将溶液温度控制在 8~15°C，然后加入处方量 F573，搅拌 30-50 分钟使溶解，整个配液过程进行氮气保护，除菌过滤，灌装，同时加开花丁基胶塞至适当高度，冻干。
10. 根据权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物在制备用于预防或治疗肝衰竭的药物中的用途。
11. 根据权利要求 10 所述的用途，其特征在于，所述的肝衰竭包括：急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、和慢加急性肝衰竭、慢性肝衰竭；优选的，所述的药物还用于提高肝衰竭病人的生存率；和/或用于改善肝衰竭病人的肝功能指标；更优选的，所述的改善肝功能指标包括：降低降低丙氨酸转氨酶(ALT)、降低天冬氨酸转氨酶(AST)和/或降低总胆红素(TBil)。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/092238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K38/05(2006.01)i; A61K9/19(2006.01)i; A61P1/16(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		
CNTXT, WPABS, WPABSC, OETXT, VEN, CJFD, 中国药物专利数据库, Chinese drug patent database, CNKI, 百度学术, Baidu Scholar, 超星读秀学术(CN), CHAOXING DUXIU SCHOLAR (CN), 万方 (CN), WANFANG(CN), Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: 结构式检索, structural formula search, 223568-55-6/rn, 二肽, 甘氨酸, F1013, F573, glycine, gly, dipeptide, peptide		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102603865 A (LUO YING) 25 July 2012 (2012-07-25) see abstract, and claims 1-10	1-11
A	CN 102600452 A (LUO YING) 25 July 2012 (2012-07-25) see abstract, and claims 1-10	1-11
A	CN 101836973 A (SHANGHAI GENOMICS, INC.) 22 September 2010 (2010-09-22) see abstract, and claims 1-10	1-11
A	CN 1301131 A (CYTOVIA INC.) 27 June 2001 (2001-06-27) see abstract, claims 1-32	1-11
A	李苏玲等 (LI, Suling et al.). "注射用F573的安全性 (Non-official translation: Safety of F573 for Injection)" <i>中国药理学与毒理学杂志 (Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology)</i> , Vol. 27, No. 3, 30 June 2013 (2013-06-30), p. 591	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		Date of mailing of the international search report
11 July 2023		21 July 2023
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/092238

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102603865	A	25 July 2012	CN	102603865	B	30 September 2015
CN	102600452	A	25 July 2012	CN	102600452	B	23 September 2015
CN	101836973	A	22 September 2010	None			
CN	1301131	A	27 June 2001	EA	200000409	A1	30 October 2000
				EP	1033910	A1	13 September 2000
				EP	1033910	A4	24 November 2004
				BR	9814817	A	08 January 2002
				NO	20001323	D0	14 March 2000
				NO	20001323	L	13 June 2000
				JP	2001519358	A	23 October 2001
				JP	4439111	B2	24 March 2010
				AU	9793098	A	03 May 1999
				AU	741203	B2	22 November 2001
				WO	9918781	A1	22 April 1999
				KR	20010031053	A	16 April 2001
				KR	100580333	B1	16 May 2006
				CA	2306692	A1	22 April 1999
				CA	2306692	C	21 September 2010
				US	6184210	B1	06 February 2001
				MX	2000003260	A1	01 June 2001
				US	6596693	B1	22 July 2003
				US	2003181391	A1	25 September 2003
				CN	1138472	C	18 February 2004
				US	2005192231	A1	01 September 2005
				US	6949516	B2	27 September 2005

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K38/05(2006.01)i; A61K9/19(2006.01)i; A61P1/16(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>IPC: 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>CNXT, WPABS, WPABSC, OETXT, VEN, CJFD, 中国药物专利数据库, CNKI, 百度学术, 超星读秀学术(CN), 万方(CN), Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: 结构性检索, 223568-55-6/rn, 二肽, 甘氨酸, F1013, F573, glycine, gly, dipeptide, peptide</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>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>A</td> <td>CN 102603865 A (罗楹) 2012年7月25日 (2012 - 07 - 25) 参见摘要, 权利要求1-10</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102600452 A (罗楹) 2012年7月25日 (2012 - 07 - 25) 参见摘要, 权利要求1-10</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101836973 A (上海睿星基因技术有限公司) 2010年9月22日 (2010 - 09 - 22) 参见摘要, 权利要求1-10</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1301131 A (西托维亚公司) 2001年6月27日 (2001 - 06 - 27) 参见摘要, 权利要求1-32</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>李苏玲等. "注射用F573的安全性" 中国药理学与毒理学杂志, 第27卷, 第3期, 2013年6月30日 (2013 - 06 - 30), 第591页</td> <td>1-11</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	A	CN 102603865 A (罗楹) 2012年7月25日 (2012 - 07 - 25) 参见摘要, 权利要求1-10	1-11	A	CN 102600452 A (罗楹) 2012年7月25日 (2012 - 07 - 25) 参见摘要, 权利要求1-10	1-11	A	CN 101836973 A (上海睿星基因技术有限公司) 2010年9月22日 (2010 - 09 - 22) 参见摘要, 权利要求1-10	1-11	A	CN 1301131 A (西托维亚公司) 2001年6月27日 (2001 - 06 - 27) 参见摘要, 权利要求1-32	1-11	A	李苏玲等. "注射用F573的安全性" 中国药理学与毒理学杂志, 第27卷, 第3期, 2013年6月30日 (2013 - 06 - 30), 第591页	1-11
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
A	CN 102603865 A (罗楹) 2012年7月25日 (2012 - 07 - 25) 参见摘要, 权利要求1-10	1-11																		
A	CN 102600452 A (罗楹) 2012年7月25日 (2012 - 07 - 25) 参见摘要, 权利要求1-10	1-11																		
A	CN 101836973 A (上海睿星基因技术有限公司) 2010年9月22日 (2010 - 09 - 22) 参见摘要, 权利要求1-10	1-11																		
A	CN 1301131 A (西托维亚公司) 2001年6月27日 (2001 - 06 - 27) 参见摘要, 权利要求1-32	1-11																		
A	李苏玲等. "注射用F573的安全性" 中国药理学与毒理学杂志, 第27卷, 第3期, 2013年6月30日 (2013 - 06 - 30), 第591页	1-11																		
<p><input 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>"D" 申请人在国际申请中引证的文件</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>"&" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年7月11日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年7月21日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p>		<p>授权官员</p> <p>修文</p> <p>电话号码 (+86) 010-62411076</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/092238

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	102603865	A	2012年7月25日	CN	102603865	B	2015年9月30日
CN	102600452	A	2012年7月25日	CN	102600452	B	2015年9月23日
CN	101836973	A	2010年9月22日	无			
CN	1301131	A	2001年6月27日	EA	200000409	A1	2000年10月30日
				EP	1033910	A1	2000年9月13日
				EP	1033910	A4	2004年11月24日
				BR	9814817	A	2002年1月8日
				NO	20001323	D0	2000年3月14日
				NO	20001323	L	2000年6月13日
				JP	2001519358	A	2001年10月23日
				JP	4439111	B2	2010年3月24日
				AU	9793098	A	1999年5月3日
				AU	741203	B2	2001年11月22日
				WO	9918781	A1	1999年4月22日
				KR	20010031053	A	2001年4月16日
				KR	100580333	B1	2006年5月16日
				CA	2306692	A1	1999年4月22日
				CA	2306692	C	2010年9月21日
				US	6184210	B1	2001年2月6日
				MX	2000003260	A1	2001年6月1日
				US	6596693	B1	2003年7月22日
				US	2003181391	A1	2003年9月25日
				CN	1138472	C	2004年2月18日
				US	2005192231	A1	2005年9月1日
				US	6949516	B2	2005年9月27日