

(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 18 日 (18.08.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/127887 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 38/26 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/073279
- (22) 国际申请日: 2016 年 2 月 3 日 (03.02.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510071304.1 2015 年 2 月 11 日 (11.02.2015) CN
- (71) 申请人: 杭州鸿运华宁生物医药工程有限公司 (GMAX BIOPHARM LLC.) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路 288 号东冠高新科技园二号楼三层 302 室, Zhejiang 310052 (CN)。
- (72) 发明人: 张成 (ZHANG, Cheng); 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路 288 号东冠高新科技园二号楼三层 302 室, Zhejiang 310052 (CN)。 章华 (ZHANG, Hua); 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路 288 号东冠高新科技园二号楼三层 302 室, Zhejiang 310052 (CN)。 范克索 (FAN, Kesuo); 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路 288 号东冠高新科技园二号楼三层 302 室, Zhejiang 310052 (CN)。 郭勇 (GUO, Yong); 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路 288 号东冠高新科技园二号楼三层 302 室, Zhejiang 310052 (CN)。 景书谦 (JING, Shuqian); 中国浙江省杭州市滨江区秋溢路 288 号东冠高新科技园二号楼三层 302 室, Zhejiang 310052 (CN)。

(74) 代理人: 杭州杭诚专利事务所有限公司 (HANG-ZHOU HANGCHENG PATENT ATTORNEY OFFICE CO., LTD); 中国浙江省杭州市西湖大道 35 号万新大厦 1 号楼 505 室, Zhejiang 310009 (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))。
- 包括说明书序列表部分(细则 5.2(a))。

(54) Title: STABILIZED SOLUTION PREPARATION OF PHARMACEUTICAL GLP-1R ANTIBODY FUSION PROTEIN

(54) 发明名称: 一种药用 GLP-1R 抗体融合蛋白的稳定溶液制剂

(57) Abstract: Disclosed is a stabilized solution preparation of a pharmaceutical GLP-1R antibody fusion protein, comprising therapeutically effective amounts of the GLP-1R antibody fusion protein, an amino acid, a surfactant and a buffer system. The final concentration of the amino acid is 1-500 mM, the final concentration of the surfactant is 0.01%-0.5%, and the pH value of the stabilized solution preparation is from 5.0 to 8.0. The stabilized solution preparation of the present invention can be used in the treatment of diabetes and obesity, and conditions associated therewith.

(57) 摘要: 本发明公开了一种药用 GLP-1R 抗体融合蛋白的稳定溶液制剂, 包括治疗有效剂量的 GLP-1R 抗体融合蛋白、氨基酸、表面活性剂及缓冲体系, 所述氨基酸的终浓度为 1-500mM, 表面活性剂的终浓度为 0.01%-0.5%, 所述稳定溶液制剂的 pH 值为 5.0 至 8.0。本发明的稳定溶液制剂可以用于糖尿病、肥胖症及其相关病症的治疗。



WO 2016/127887 A1

一种药用 GLP-1R 抗体融合蛋白的稳定溶液制剂

技术领域

本发明涉及生物医药技术领域，特别涉及一种药用 GLP-1R 抗体融合蛋白的稳定溶液制剂。

背景技术

GLP-1类似物在临床试验中用于治疗II型糖尿病和肥胖症（Gallwitz B, European Endocrinol, 2015;11:21-5）。GLP-1诱导多种生物学效应，例如刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、抑制胃排空、抑制胃运动或肠运动，并且诱导体重减轻（Lund A et al, Eur J Intern Med 2014; 25:407-14）。GLP-1的显著特征是其刺激胰岛素分泌而不伴有低血糖相关危险的能力，所述低血糖相关危险见于应用胰岛素治疗或通过促进胰岛素分泌起作用的某些类型的口服治疗时。天然存在的GLP-1在体内会被迅速清除，具有极短的体内半衰期这一事实限制了涉及GLP-1的多肽治疗的有效性。

目前已经有多种途径可以在保持生物学活性的同时延长GLP-1及其类似物在体内的半衰期（Verspohl EJ, Pharmacol Rev, 2012;64:A-AX），包括将GLP-1及其类似物与免疫球蛋白Fc部分或者人血清白蛋白（HSA）融合。我们选择的全新途径涉及将GLP-1与完整的GLP-1R抗体分子（IgG）进行融合。IgG具有延长融合分子体内循环半衰期的作用，其本身在人体内的半衰期是21天。在保留GLP-1分子生物学活性的同时，GLP-1R抗体融合蛋白具有由抗体分子提供的稳定性方面的优势。同时，GLP-1和GLP-1R的抗体形成的融合蛋白质具有由抗体分子提供的分子靶向性进而增加GLP-1与GLP-1R结合的几率。另外，抗体分子的免疫原性也低于其他的蛋白融合伙伴，对于一个需要长期甚至终身服用的药物，低免疫原性是一个必备的属性。

这些融合蛋白质一般在哺乳动物细胞、例如 CHO、SP2/0 或 NSO 中生产。但是发明人观察到在 CHO 细胞中产生的 GLP-1R 抗体融合蛋白易于被内源蛋白酶或者在特定的细胞培养理化条件下降解，且其趋势在低 pH 的环境下更加显著和快速，同时发现在 pH 值 7 以上时，GLP-1R 抗体融合蛋白更加易于聚合。另外，发明人还发现 GLP-1R 抗体融合蛋白在冷藏条件（2-8℃）下、在单一的缓冲溶液（例如柠檬酸盐缓冲液）中的溶解度低，无法满足药用的剂量要求。这些问题在本发明中通过对 pH 的控制、使用特

定的制剂添加物的组合、以及使用特定的 GLP-1R 抗体融合蛋白浓度来予以克服。

发明内容

本发明的目的在于提供一种药用 GLP-1R 融合蛋白的稳定溶液制剂，性能稳定，在体内半衰期较长，治疗效果佳，可以被用于糖尿病、肥胖症及其相关病症的治疗。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案是：

一种药用 GLP-1R 抗体融合蛋白的稳定溶液制剂，包括治疗有效剂量的 GLP-1R 抗体融合蛋白、氨基酸、表面活性剂及缓冲体系，所述氨基酸的终浓度为 1-500mM，表面活性剂的终浓度为 0.01%-0.5%，所述稳定溶液制剂的 pH 值为 5.0 至 8.0。

为了克服 GLP-1R 抗体融合蛋白的溶液制剂在低 pH 值下不稳定，高 pH 值下易聚合以及 GLP-1R 抗体融合蛋白在单一的缓冲溶液中溶解度不够高的一些问题，本发明研发了包含 GLP-1R 抗体融合蛋白的在物理和化学上稳定的溶液制剂，其进一步包含了缓冲体系、作为稳定剂和渗透压调节剂的氨基酸和表面活性剂。该稳定溶液制剂在 25℃ 下的稳定保存为至少 6 个月。本发明进一步优选的稳定溶液制剂包含终浓度约 0.1-100mg/mL 的 GLP-1R 抗体融合蛋白、浓度为 5-30mM 的柠檬酸盐缓冲液、终浓度 0.01%-0.2% 的吐温-80 和终浓度 80-200mM 的 L-精氨酸，并且 pH 为 5 至 8。该稳定溶液制剂提高了 GLP-1R 抗体融合蛋白的溶解度以及其在特殊环境下，尤其是高温下的稳定性。本发明还包括治疗糖尿病、肥胖症和相关病症的方法，该方法包括施用本发明所述的 GLP-1R 抗体融合蛋白制剂。

作为优选，所述氨基酸的终浓度为 80-200mM，表面活性剂的终浓度为 0.01%-0.2%，所述缓冲体系为柠檬酸盐缓冲液，所述稳定溶液制剂的 pH 值为 5.5 至 7.0。

作为优选，所述柠檬酸盐缓冲液的浓度为 5-30 mM。

作为优选，所述氨基酸为 L-精氨酸，L-精氨酸的终浓度为 100-180mM，所述表面活性剂为吐温-80，吐温-80 的终浓度为 0.05%-0.15%。

作为优选，所述治疗有效剂量的 GLP-1R 抗体融合蛋白的终浓度为 0.1mg/mL-100 mg/mL。

作为优选，所述治疗有效剂量的 GLP-1R 抗体融合蛋白的终浓度为 5 mg/mL-40

mg/mL。

作为优选，所述GLP-1R抗体融合蛋白的轻链可变结构域的氨基酸序列选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6其中之一，重链可变结构域的氨基酸序列选自SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9其中之一。

作为优选，所述GLP-1R抗体融合蛋白的轻链恒定结构域的氨基酸序列为SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:11，重链恒定结构域的氨基酸序列为SEQ ID NO:12。

本发明所述的GLP-1R抗体融合蛋白包含GLP-1或其类似物，在其C端通过肽接头与GLP-1R抗体轻链的N端进行了融合。该抗体融合蛋白在生物学上相比GLP-1及其类似物具有类似或者更好的生物学活性和延长的半衰期。优选的GLP-1R抗体融合蛋白的轻链可变结构域序列包含全部或部分的SEQ ID NO:1、2、3、4、5或6，其轻链恒定结构域序列包含全部或部分的SEQ ID NO:10或11，其重链可变结构域序列包含全部或者部分的SEQ ID NO:7、8或9，其重链恒定结构域序列包含全部或者部分的SEQ ID NO:12。更优选的GLP-1R抗体融合蛋白的轻链可变结构域序列基本是SEQ ID NO:1、2、3、4、5或6，其轻链恒定结构域序列基本是SEQ ID NO:10或11，其重链可变结构域序列基本是SEQ ID NO:7、8或9，其重链恒定结构域序列基本是SEQ ID NO:12。最优选的GLP-1R抗体融合蛋白的轻链可变结构域序列完全是SEQ ID NO:1、2、3、4、5或6，其轻链恒定结构域序列完全是SEQ ID NO:10或11，其重链可变结构域序列完全是SEQ ID NO:7、8或9，其重链恒定结构域序列完全是SEQ ID NO:12。

本发明的稳定溶液制剂应用于治疗糖尿病或肥胖症。

本发明的稳定溶液制剂应用于治疗肠易激综合征以及通过降低血浆葡萄糖、抑制胃和/或肠运动、抑制胃和/或肠排空、或抑制食物摄入而受益的其它疾病。

本发明的有益效果是：性能稳定，在体内半衰期较长，治疗效果佳，可以被用于糖尿病、肥胖症、肠易激综合征及其相关病症的治疗。

具体实施方式

下面通过具体实施例，对本发明的技术方案作进一步的具体说明。

本发明中，若非特指，所采用的原料和设备等均可从市场购得或是本领域常用的。下述实施例中的方法，如无特别说明，均为本领域的常规方法。

本发明 GLP-1R 抗体融合蛋白的制备参见申请人在先申请的专利：CN104371019A，WO 2015/021871。

生物学活性指的是GLP-1R抗体融合蛋白在体内与GLP-1R结合并活化GLP-1R而引发响应的能力。响应包括不限于促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、抑制食欲、减轻体重、诱导饱腹感、抑制胰腺 β 细胞凋亡和诱导胰腺 β 细胞增殖。

药用GLP-1R抗体融合蛋白质的稳定溶液制剂包含了在缓冲液中的GLP-1R抗体融合蛋白，该缓冲液进一步含有作为稳定剂、渗透压调节剂的氨基酸和表面活性剂。该稳定溶液制剂在25℃下的稳定性能至少维持6个月，其更为精确的25℃下稳定性保持周期为6个月至8个月、6个月至12个月、6个月至18个月、6个月至24个月、8个月至12个月、8个月至18个月、8个月至24个月、12个月至18个月、12个月至24个月、18个月至24个月。

本发明所用到的缓冲液体系由包括但不限于以下的一种或者数种有机或无机化合物组成：柠檬酸（citric acid），柠檬酸盐（salts of citric acid），抗坏血酸（ascorbic acid），抗坏血酸盐（salts of ascorbic acid），葡萄糖酸（gluconic acid），葡萄糖酸盐（salts of gluconic acid），碳酸（carbonic acid），碳酸盐（salts of carbonic acid），酒石酸（tartaric acid），酒石酸盐（salts of tartaric acid），琥珀酸（succinic acid），琥珀酸盐（salts of succinic acid），醋酸（acetic acid），醋酸盐（salts of acetic acid），酞酸（phtalic acid），酞酸盐（salt of phtalic acid），磷酸（phosphoric acid），磷酸盐（phosphate），盐酸（hydrochloric acid），三羟甲基氨基甲烷（Tris），氨丁三醇（Thomethamine）以及氨基酸（amino acid），包括但不限于组氨酸（Histidine），精氨酸（Arginine），甘氨酸（Glycine）。

渗透压调节剂在本发明中定义为在被添加后能够增加制剂渗透压的一种物质。本发明所涉及的渗透压调节剂为自由氨基酸，包括但不限于以下：精氨酸（arginine）、组氨酸（histidine）、蛋氨酸（methionine）、赖氨酸（lysine）、鸟氨酸（ornithine）、亮氨酸（leucine）、异亮氨酸（isoleucine）、丙氨酸（alanine）、甘氨酸（glycine）、谷氨酸（glutamic acid）和天冬氨酸（aspartic acid）。碱性氨基酸优选精氨酸，组氨酸，赖氨酸或者其组合。氨基酸可以以氨基酸盐的形式添加，同时被添加的氨基酸可以是D

构象氨基酸，比如D-精氨酸，或者L构象氨基酸，比如L-精氨酸。

在本发明所述范围内，氨基酸的添加不仅限于作为渗透压调节剂，同时也作为稳定剂，其包括但不限于精氨酸（arginine）、组氨酸（histidine）、蛋氨酸（methionine）、赖氨酸（lysine）、鸟氨酸（ornithine）、亮氨酸（leucine）、异亮氨酸（isoleucine）、丙氨酸（alanine）、甘氨酸（glycine）、谷氨酰胺（glutamine）、谷氨酸（glutamic acid）、天冬酰胺（asparagine）、天冬氨酸（aspartic acid）、苯丙氨酸（phenylalanine）、酪氨酸（tyrosine）、丝氨酸（serine）、脯氨酸（proline）和色氨酸（tryptophan）。氨基酸作为稳定剂和渗透压调节剂在本发明中优选的浓度为1至500mM。

表面活性剂在本发明里定义为具有两性结构的有机化合物，即他们含有具有不同可溶性质的基团，典型的情况是这种化合物同时含有可溶于油的碳氢基团和易溶于水的离子基团。本发明涉及的表面活性剂包括但不限于以下的一些：山梨醇酐脂肪酸酯（sorbitan fatty acid esters；比如，山梨糖单辛酸酯（sorbitan monocaprylate）、失水山梨醇单月桂酸酯（sorbitan monolaurate）、失水山梨醇棕榈酸酯（sorbitan monopalmitate）；失水山梨醇三油酸酯（sorbitan trioleate）；甘油脂肪酸酯（glycerine fatty acid esters；比如：单辛酸甘油酸酯（glycerine monocaprylate））、单十四烷酸甘油酸酯（glycerine monomyristate）、单硬脂酸甘油酯（glycerine monostearate）；聚甘油脂肪酸酯（polyglycerine fatty acid esters；比如：十甘油单硬脂酸酯（decaglycerine monostearate））、十甘油二硬脂酸酯（decaglyceryl distearate）、十甘油单亚油酸酯（decaglyceryl monolinoleate）；聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯（polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters；比如：聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯（polyoxyethylene sorbitan monolaurate）），其中聚氧乙烯（20）失水山梨醇单月桂酸酯（polyoxyethylene（20）sorbitan monolaurate）即为吐温-20（Tween-20）、聚氧乙烯失水山梨醇单棕榈酸酯（polyoxyethylene sorbitan monopalmitate），即吐温-40（Tween-40）、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯（polyoxyethylene sorbitan monooleate），其中聚氧乙烯（80）失水山梨醇单油酸酯（polyoxyethylene（80）sorbitan monooleate）即为吐温-80（Tween-80）、聚氧乙烯失水山梨醇单硬脂酸酯（polyoxyethylene sorbitan monostearate），其中聚氧乙烯（60）失水山梨醇单硬脂酸酯（polyoxyethylene（60）sorbitan monostearate）即为吐温-60；聚氧乙烯失水山梨醇三

油酸酯 (polyoxyethylene sorbitan trioleate), 即吐温-85 (Tween-85), 聚氧乙烯失水山梨醇三硬脂酸酯 (polyoxyethylene sorbitan tristearate), 即吐温-65 (Tween-65); 聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯 (polyoxyethylene sorbitol fatty acid esters, 比如: 聚氧乙烯山梨糖醇四硬脂酸酯 (polyoxyethylene sorbitol tetrastearate), 聚氧乙烯山梨糖醇单油脂酸酯 (polyoxyethylene sorbitol tetraoleate)); 聚氧乙烯甘油脂肪酸酯 (polyoxyethylene glycerine fatty acid esters, 比如: 聚氧乙烯甘油单硬脂酸酯 (polyoxyethylene glyceryl monostearate)), 聚氧乙烯聚乙二醇脂肪酸酯 (polyethylene glycol fatty acid esters; 比如: 聚氧乙烯聚乙二醇二硬脂酸酯 (polyethylene glycol distearate)); 聚氧乙烯烷基醚 (polyoxyethylene alkyl ethers, 比如: 聚氧乙烯月桂醚 (polyoxyethylene lauryl ether)); 聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚 (polyoxyethylene polyoxypropylene alkyl ethers, 比如: 聚氧乙烯聚氧丙烯二醇 (polyoxyethylene polyoxypropylene glycol), 聚氧乙烯聚氧丙醇胺醚 (polyoxyethylene polyoxypropylene propyl ether), 聚氧乙烯聚氧丙烯十六烷基醚 (polyoxyethylene polyoxypropylene cetyl ether)); 聚氧乙烯烷基苯基醚 (polyoxyethylene alkylphenyl ethers, 比如: 壬基酚聚氧乙烯醚 (polyoxyethylene nonylphenyl ether)); 聚氧乙烯氢化蓖麻油油 (polyoxyethylene hydrogenated castor oils, 比如 polyoxyethylene castor oil 聚氧乙烯蓖麻油油)); 聚氧乙烯蜂蜡衍生物 (polyoxyethylene beeswax derivatives, 比如: 聚氧乙烯山梨醇蜂蜡衍生物 (polyoxyethylene sorbitol beeswax)); 聚氧乙烯羊毛脂衍生物 (polyoxyethylene lanolin derivatives) 和聚氧乙烯脂肪酸酰胺 (polyoxyethylene fatty acid amides, 比如: 聚氧乙烯硬脂酸酰胺 (polyoxyethylene stearic acid amide)); 十碳-十八碳烷基硫酸盐 (C10-C18 alkyl sulfates, 比如: 十六烷基硫酸钠 (sodium cetyl sulfate), 硫酸月桂酸钠 (sodium lauryl sulfate), 硫酸油烯醇钠 (sodium oleyl sulfate)); 添加有2到4个环氧乙烷基团的十碳-十六碳脂肪醇聚氧乙烯醚硫酸铵 (polyoxyethylene C10-C16 alkyl ether sulfate with an average of 2 to 4 moles of ethylene oxide units added, 比如: 聚环氧乙烷月桂基醚硫酸钠 (sodium polyoxyethylene lauryl sulfate)); 一碳-十八碳烷基磺酸酯 (C1-C18 alkyl sulfosuccinate ester salts, 比如: 月桂酯磺酸钠 (sodium lauryl sulfosuccinate ester)); 以及天然的表面活性剂, 比如卵磷脂 (lecithin)、甘油磷脂 (glycerophospholipid)、磷酸鞘酯类 (sphingophospholipids, 比如神经鞘磷脂 (sphingomyelin))、十二碳-十八碳蔗糖脂肪酸酯 (sucrose esters of

C12-C18 fatty acids)。本发明使用的表面活性剂配方可能含有一个或者多个以上所述的表面活性剂成分。比较合适的表面活性剂是聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯类化合物，比如吐温-20、吐温-40、吐温-60和吐温-80。

药用GLP-1R融合蛋白质的稳定溶液制剂包含终浓度约0.1至约100mg/mL GLP-1R抗体融合蛋白。优选的GLP-1R抗体融合蛋白的浓度(mg/mL)范围为约0.1至1、1至5、5至10、5至20、10至20、20至30、20至40、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、80至90、90至100mg/mL。特别优选的GLP-1R抗体融合蛋白的浓度(mg/mL)为约0.1、约0.25、约0.5、约1、约2、约3、约4、约5、约6.5、约8、约10、约12.5、约15、约17.5、约20、约22.5、约25、约27.5、约30、约32.5、约35、约37.5、约40、约45、约50、约55、约60、约65、约70、约75、约80、约85、约90、约95、约100mg/mL。

优选的稳定溶液制剂的缓冲体系为柠檬酸盐，其浓度范围为约5至30mM。进一步优选的柠檬酸盐浓度(mM)范围为约5至25、5至20、5至15、5至12.5、5至10、7.5至30、7.5至25、7.5至20、7.5至15、7.5至12.5、7.5至10、8至30、8至25、8至20、8至15、8至12.5、8至11、8至10、9至30、9至25、9至20、9至15、9至12.5、10至30、10至25、10至20、10至17.5、10至15、10至12.5、12.5至30、12.5至25、12.5至20、12.5至15、15至30、15至25、15至20、17.5至30、17.5至25、17.5至22.5、17.5至20、20至30、20至27.5、20至25、20至22.5、22.5至30、22.5至27.5、22.5至25、25至30、25至27.5、27.5至30。更进一步优选的柠檬酸盐的浓度为约5至20mM。特别优选的柠檬酸盐的浓度为约10、10.0、20或20.0mM。

本发明所述的药用GLP-1R融合蛋白质的稳定溶液制剂的pH调节范围为约5至8。该pH范围为制剂提供可接受的稳定性，以保持GLP-1R抗体融合蛋白的溶解度和促进胰岛素分泌的活性，并且是非肠道施用可以接受的。可以通过加入酸、例如HCl，或加入碱，例如NaOH，将pH调节至预期的pH或者可以加入柠檬酸盐缓冲液和柠檬酸的组合以获得预期的缓冲浓度和预期的pH。优选pH值的范围为5至7.75、5至7.5、5至7.25、5至7.0、5至6.75、5至6.5、5至6.25、5至6.0、5至5.75、5至5.5、5至5.25、5.25至8.0、5.25至7.75、5.25至7.5、5.25至7.25、5.25至7.0、5.25至6.75、5.25至6.5、5.25至6.25、5.25至6.0、5.25至5.75、5.25至5.5、5.5至8.0、5.5至7.75、5.5至7.5、5.5至7.25、5.5至7.0、5.5至6.75、

5.5至6.5、5.5至6.25、5.5至6.0、5.5至5.75、5.75至8.0、5.75至7.75、5.75至7.5、5.75至7.25、5.75至7.0、5.75至6.75、5.75至6.5、5.75至6.25、5.75至6.0、6.0至8.0、6.0至7.75、6.0至7.5、6.0至7.25、6.0至7.0、6.0至6.75、6.0至6.5、6.0至6.25、6.25至8.0、6.25至7.75、6.25至7.5、6.25至7.25、6.25至7、6.25至6.75、6.25至6.5、6.5至8.0、6.5至7.75、6.5至7.5、6.5至7.25、6.5至7、6.5至7、6.5至6.75、6.75至8、6.75至7.75、6.75至7.5、6.75至7.25、6.75至7.0、7至8.0、7至7.75、7至7.5、7至7.25、7.25至8.0、7.25至7.75、7.25至7.5、7.5至8.0、7.5至7.75、7.75至8.0。进一步优选的pH范围为6至7，特别优选的pH值为约6.5或6.50。

本发明优选了L-精氨酸作为药用GLP-1R融合蛋白质的稳定溶液制剂的渗透压调节剂和稳定剂，其浓度范围为1至500mM，起到稳定GLP-1R抗体融合蛋白、增加其溶解度，并调整制剂的渗透压使其适用于非肠道施用等作用。优选的L-精氨酸的浓度范围为80至200mM。进一步优选浓度范围为80至190、80至180、80至170、80至160、80至150、80至140、80至130、80至120、80至110、80至100、80至90、90至200、90至190、90至180、90至170、90至160、90至150、90至140、90至130、90至120、90至110、90至100、100至200、100至190、100至180、100至170、100至160、100至150、100至140、100至130、100至120、100至110、110至200、110至190、110至180、110至170、110至160、110至150、110至140、110至130、110至120、120至200、120至190、120至180、120至170、120至160、120至150、120至140、120至130、130至200、130至190、130至180、130至170、130至160、130至150、130至140、140至200、140至190、140至180、140至170、140至160、140至150、150至200、150至190、150至180、150至170、150至160、160至200、160至190、160至180、160至170、170至200、170至190、170至180、180至190、190至200。更进一步优选的L-精氨酸浓度为100至180mM。特别优选为约138mM或约138.0mM。

本发明优选了吐温-80作为药用GLP-1R融合蛋白质的稳定溶液制剂的表面活性剂，其浓度范围为0.01%至0.5%。优选的吐温-80的浓度范围为约0.01%至0.2%，优选的浓度范围是与GLP-1R抗体融合蛋白和精氨酸组合确定的，以便可溶聚集物和不可溶颗粒的形成最小化。进一步优选的吐温-80的浓度范围为约0.01%至0.2%、0.01%至0.15%、0.01%

至0.1%、0.01%至0.05%、0.01%至0.025%、0.025%至0.2%、0.025%至0.15%、0.025%至0.1%、0.025%至0.075%、0.025%至0.05%、0.05%至0.2%、0.05%至0.15%、0.05%至0.1%、0.05%至0.075%、0.075%至0.2%、0.075%至0.15%、0.075%至0.1%、0.1%至0.2%、0.1%至0.15%、0.15%至0.2%。更进一步优选的吐温-80浓度范围为约0.05%至约0.15%。特别优选的吐温-80浓度为约0.1%。

特别优选的药用GLP-1R融合蛋白质的稳定溶液制剂包含GLP-1R抗体融合蛋白，浓度范围为约5至约20mg/mL、柠檬酸盐缓冲液：浓度为约20mM、吐温-80：浓度为约0.1%、L-精氨酸：浓度为约138mM，并且pH为约6.5。另一个特别优选的药用GLP-1R融合蛋白质的稳定溶液制剂包含GLP-1R抗体融合蛋白，浓度范围为约20至约40mg/mL、柠檬酸盐缓冲液：浓度为约20mM、吐温-80：浓度为约0.1%、L-精氨酸：浓度为约138mM，并且pH为约6.5。另一个特别优选的稳定溶液制剂包含GLP-1R抗体融合蛋白，浓度范围为约5至约20mg/mL、柠檬酸盐缓冲液：浓度范围为约5至20mM，吐温-80：浓度范围为约0.05%至0.15%、L-精氨酸：浓度范围为约100至180mM，并且pH范围为约6.0至7。另一个特别优选的稳定溶液制剂包含GLP-1R抗体融合蛋白，浓度范围为约20至约40mg/mL、柠檬酸盐缓冲液：浓度范围为约5至20mM，吐温-80：浓度范围为约0.05%至0.15%、L-精氨酸：浓度范围为约100至180mM，并且pH范围为约6.0至7。

稳定溶液制剂的施用可以通过具备了通常技术的医师所知的任何有效途径。外用非肠道施用是其中一种方法。非肠道施用在医学文献中通常被理解为通过灭菌注射器或某些其它机械设备例如输注泵将剂型注射至体内。外用非肠道途径可以包括静脉内、肌内、皮下和腹膜内途径施用。皮下施用是优选的途径。

本发明所述的稳定溶液制剂可以被用于治疗患有非胰岛素依赖性糖尿病或者处于发展成非胰岛素依赖性糖尿病危险中的个体、胰岛素依赖性糖尿病或肥胖症的个体。在上下文描述的稳定溶液制剂中GLP-1R抗体融合蛋白的有效量是当施用于需要GLP-1R刺激的个体时引起预期的治疗和/或预防效果而不引起不希望的副作用的量。

优选的GLP-1R抗体融合蛋白每两周施用一次或者每周施用一次。取决于治疗的疾病，其可能需要更频繁施用GLP-1R抗体融合蛋白，例如每周施用二至三次。

本发明将通过参考以下实施例以非限制性实施例的方式进行描述。

检测方法的描述

报告基因实验检测GLP-1R抗体融合蛋白在体外激活GLP-1R的功能。

以每孔20000个接种共表达hGLP-1R-CRE-Luciferase的CHO-DHFR-细胞至96孔细胞培养板，37℃培养过夜。第二天除去培养基上清，用无血清培养基清洗细胞表面两次，吸去残液，再加入100μl用无血清培养基稀释GLP-1R抗体融合蛋白样品和对照，37℃孵育4小时。孵育结束后，加入100μl Promega的Bright Glo化学发光底物，最后将细胞裂解物转移至白色96孔板，在Molecular Devices的SpectraMax L酶标仪上读取相对荧光强度。用GraphPad处理数据得到对数浓度与应答强度的剂量-响应曲线和EC50值。

体积排阻高效液相色谱法(SEC-HPLC)检测GLP-1R抗体融合蛋白的纯度。

SEC-HPLC用于检测GLP-1R抗体融合蛋白的聚合物(可溶聚集物)的形成和相应的单体损失。使用安捷伦1100系列HPLC，在25℃的柱温下，用含有200mM磷酸盐，pH6.8的流动相冲洗TSK-G3000SWxl高效液相体积排阻层析柱，直至UV吸收曲线维持在基线。进样50ul浓度为1至3mg/mL的药用GLP-1R融合蛋白质的稳定溶液制剂的稀释液（用流动相对原样进行稀释）。上样完成后，继续在流动相流速0.5 mL/min下运行，记录UV280nm的吸收曲线。完成方法后对主峰（单体）、二聚和多聚体在UV280nm下的吸收峰进行积分，计算出主峰所占总面积的比例，此即为样品的纯度。

实例一：pH 对 GLP-1R 抗体融合蛋白稳定性的作用：

pH可以影响GLP-1R抗体融合蛋白的溶解度和稳定性，是制剂处方中最为关键的一个参数。我们通过实例一评估了pH值对GLP-1R抗体融合蛋白稳定性的影响，通过可溶聚合物（二聚体和多聚体）形成的多寡作为标准，选择了测定在45℃的高温下1周和3周后各样品中可溶聚合物生成的比例（聚合物%）来比较各pH值下GLP-1R抗体融合蛋白的稳定性。

根据表1制备药用GLP-1R融合蛋白质的稳定溶液制剂：

表1 不同pH条件的GLP-1R抗体融合蛋白制剂

GLP-1R抗体融合蛋白 4.5mg/mL	pH	缓冲液
1	6.5	0.1M PBS
2	7	0.1M PBS
3	7.5	0.1M PBS
4	8	0.1M PBS

药用GLP-1R融合蛋白质的稳定溶液制剂是通过0.22 μ m聚偏1,1二氟乙烯(PVDF)膜灭菌过滤的。将溶液在45℃下储存在2mL硼硅玻璃材质的西林瓶中直至分析或者最多3周。各样品中的可溶聚合物比例由SEC-HPLC来测定，表2结果显示特别优选的pH值6.5条件下，制剂的可溶性聚合体形成的比例为最低、制剂的稳定性最佳，且显示了随着pH的降低，稳定性有增加的趋势。

表2 不同pH条件下GLP-1R抗体融合蛋白制剂的可溶性聚合体形成的比例

GLP-1R抗体融合蛋白 4.5mg/mL	pH	单位	考察时间点（周）	
			1	3
1	6.5	%	0.52	4.51
2	7.0	%	0.65	4.80
3	7.5	%	1.12	8.16
4	8.0	%	1.39	14.79

实例二：优选制剂处方的稳健性研究

我们对优选制剂处方在GLP-1R抗体融合蛋白为10mg/mL的浓度下进行了稳健性研究，以考察处方中三个最重要的制剂成分或者因素（L-精氨酸，pH值和吐温-80）在实际生产过程中的偏差（ $\pm 15\%$ ）是否会对药物质量和稳定性产生显著影响，并基于处方研究的一般规律及GLP-1R抗体融合蛋白的特性，选择了单体纯度（即主峰所占百分比）的变化作为评判标准。

根据表3制备GLP-1R抗体融合蛋白制剂用于DOE实验：

表3 DOE实验GLP-1R抗体融合蛋白制剂样品

处方	L-精氨酸 (mmol/L)	吐温-80 (%)	pH
DOE-1	110	0.05	7
DOE-2	110	0.15	6

DOE-3	166	0.05	6
DOE-4	166	0.15	7
优选处方（重复 1）	138	0.1	6.5
优选处方（重复 2）	138	0.1	6.5
DOE-5	110	0.15	7
DOE-6	110	0.05	6
DOE-7	166	0.15	6
DOE-8	166	0.05	7

制备制剂处方并且通过0.22 μ m聚偏1,1二氟乙烯(PVDF)膜灭菌过滤。将制剂在40℃下贮存在2mL玻璃小瓶中直至分析或至多1个月。各处方的纯度值由SEC-HPLC来测定，表4结果显示：在pH6至7，L-精氨酸110至166mM和吐温-80浓度0.05%至0.15%的范围内，各制剂处方在纯度上的表现相当，没有出现显著性差异，表明本优选处方的稳健性良好，生产中若出现偏差对实际制剂的稳定性造成的影响不具有显著性。

表4 DOE实验各GLP-1R抗体融合蛋白制剂样品的纯度检测结果

制剂处方	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)
	0 天	15 天	1 月
DOE-1	99.76	96.18	95.94
DOE-2	99.77	95.59	95.34
DOE-3	99.75	96.42	96.20
DOE-4	99.75	94.43	94.10
优选处方（重复 1）	99.75	95.35	94.58
优选处方（重复 2）	99.75	95.84	94.88
DOE-5	99.74	96.38	95.91
DOE-6	99.74	95.60	95.23
DOE-7	99.75	96.44	96.33
DOE-8	99.75	94.43	93.77

实例三：GLP-1R 抗体融合蛋白浓度对制剂处方稳定性的影响

我们比较了优选的制剂处方在两个不同的GLP-1R抗体融合蛋白浓度下的表现，考察优选制剂处方是否可以对更高浓度的GLP-1R抗体融合蛋白提供可接受的稳定性，以利于更高剂量GLP-1R抗体融合蛋白在实际中的施用。我们选择了10和20mg/mL的GLP-1R抗体融合蛋白进行了对比。

根据表5制备GLP-1R抗体融合蛋白制剂用于实验：

表5 不同蛋白浓度的GLP-1R抗体融合蛋白制剂

编号	GLP-1R 抗体融合蛋白浓度 (mg/mL)	柠檬酸盐浓度 (mM)	L-精氨酸 (mmol/L)	吐温-80 (%)	pH
5	10	20	138	0.1	6.5
6	20	20	138	0.1	6.5

制备制剂处方并且通过0.22 μ m聚偏1,1二氟乙烯(PVDF)膜灭菌过滤。将制剂在37℃下贮存在2mL玻璃小瓶中直至分析或最多1个月。各处方的纯度值由SEC-HPLC来测定，生物学活性由报告基因的方法来检测，表6结果显示：该优选制剂处方能够为20mg/mL浓度的GLP-1R抗体融合蛋白提供高稳定性，其纯度在37℃下的变化与10mg/mL下表现类似，仅发生了非显著性的改变，同时两者在生物学活性上没有体现出显著性差异。

表6 不同蛋白浓度下的GLP-1R抗体融合蛋白制剂的纯度和生物学活性的检测结果

编号	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)
	0 天	7 天	15 天	1 月
5	98.3	98.2	97.6	96.7
6	96.6	96.85	96.5	96.05
编号	活性 (EC50)	活性 (EC50)	活性 (EC50)	活性 (EC50)
	0 天	7 天	15 天	1 月
5	0.1 nM	0.08 nM	0.09 nM	0.11 nM
6	0.06 nM	0.07 nM	0.08 nM	0.08 nM

实例四：优选制剂处方的震动稳定性研究

我们对优选的制剂处方进行了震动条件下的稳定性研究，以考察优选制剂处方能否为GLP-1R抗体融合蛋白在震动的环境下提供稳定性，对样品运输和日常携带对其造成的影响做评估。

根据表7制备GLP-1R抗体融合蛋白制剂用于实验：

表7 用于震动稳定性研究的GLP-1R抗体融合蛋白制剂

编号	GLP-1R 抗体融合蛋白浓度 (mg/mL)	柠檬酸盐浓度 (mM)	L-精氨酸 (mmol/L)	吐温-80 (%)	pH
7	10	20	138	0.1	6.5

制备制剂处方并且通过0.22 μ m聚偏1,1二氟乙烯(PVDF)膜灭菌过滤。将制剂在37℃下贮存在2mL玻璃小瓶中，置于摇床上以70rpm的速度震荡直至分析或最多15天。各处方的纯度值由SEC-HPLC来测定，生物学活性由报告基因的方法来检测，表8结果显示：在这样的震动条件下，GLP-1R抗体融合蛋白的稳定性和生物学活性均保持稳定。

表8 震动稳定性研究的GLP-1R抗体融合蛋白制剂样品的纯度和生物学活性的检测结果

编号	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)
	0 天	1 天	5 天	10 天	15 天
7	98.8	99.5	99.5	99.5	99.6
编号	活性 (EC50)	活性 (EC50)	活性 (EC50)	活性 (EC50)	活性 (EC50)
	0 天	1 天	5 天	10 天	15 天
7	0.13 nM	0.13 nM	0.13 nM	0.14 nM	0.16 nM

实例五：优选制剂处方的加速稳定性研究

我们对优选的制剂处方进行了加速稳定性研究，以更为快速地考察在优选制剂处方下 GLP-1R 抗体融合蛋白的稳定性随着时间变化的趋势。

根据表 9 制备 GLP-1R 抗体融合蛋白制剂用于实验：

表 9 用于加速稳定性研究的 GLP-1R 抗体融合蛋白制剂

编号	GLP-1R 抗体融合蛋白浓度 (mg/mL)	柠檬酸盐浓度 (mM)	L-精氨酸 (mmol/L)	吐温-80 (%)	pH
8	10	20	138	0.1	6.5

制备制剂处方并且通过 0.22 μ m 聚偏 1, 1 二氟乙烯(PVDF)膜灭菌过滤。将制剂在 25℃下贮存在 2mL 玻璃小瓶中直至分析或最多 6 个月。各处方的纯度值由 SEC-HPLC 来测定，生物学活性由报告基因的方法来检测，表 10 结果显示：GLP-1R 抗体融合蛋白制剂可以承受在 25℃的储存温度下至少 6 个月的时间未发生在纯度和生物学活性上的显著性变化，其稳定性优越。

表 10 加速稳定性研究 GLP-1R 抗体融合蛋白制剂样品的纯度和生物学活性的检测结果

编号	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)	纯度 (%)
	0 月	0.5 月	1 月	2 月	4 月	6 月

8	98.4%	98.6%	98.8%	99.4%	97.6%	96.9%
编号	活性 (EC50)	活性 (EC50)	活性 (EC50)	活性 (EC50)	活性 (EC50)	活性 (EC50)
	0 月	0.5 月	1 月	2 月	4 月	6 月
8	0.17 nM	N/A	0.09 nM	0.08 nM	0.1 nM	0.05 nM

N/A=未测试。

以上所述的实施例只是本发明的一种较佳的方案，并非对本发明作任何形式上的限制，在不超出权利要求所记载的技术方案的前提下还有其它的变体及改型。

权 利 要 求 书

1. 一种药用 GLP-1R 抗体融合蛋白的稳定溶液制剂，包括治疗有效剂量的 GLP-1R 抗体融合蛋白、氨基酸、表面活性剂及缓冲体系，所述氨基酸的终浓度为 1-500mM，表面活性剂的终浓度为 0.01%-0.5%，所述稳定溶液制剂的 pH 值为 5.0 至 8.0。
2. 根据权利要求 1 所述的稳定溶液制剂，所述稳定溶液制剂在 25℃ 的稳定性至少是 6 个月。
3. 根据权利要求 1 所述的稳定溶液制剂，所述氨基酸的终浓度为 80-200mM，表面活性剂的终浓度为 0.01%-0.2%，所述缓冲体系为柠檬酸盐缓冲液，所述稳定溶液制剂的 pH 值为 5.5 至 7.0。
4. 根据权利要求 3 所述的稳定溶液制剂，所述柠檬酸盐缓冲液的浓度为 5-30 mM。
5. 根据权利要求 4 所述的稳定溶液制剂，所述柠檬酸盐缓冲液的浓度为 20 mM。
6. 根据权利要求 3 所述的稳定溶液制剂，所述氨基酸为 L-精氨酸，L-精氨酸的终浓度为 100-180mM。
7. 根据权利要求 6 所述的稳定溶液制剂，所述 L-精氨酸的终浓度为 138mM。
8. 根据权利要求 3 所述的稳定溶液制剂，所述表面活性剂为吐温-80，吐温-80 的终浓度为 0.05%-0.15%。
9. 根据权利要求 8 所述的稳定溶液制剂，所述吐温-80 的终浓度为 0.1%。
10. 根据权利要求 1 所述的稳定溶液制剂，所述治疗有效剂量的 GLP-1R

抗体融合蛋白的终浓度为 0.1 mg/mL-100 mg/mL。

11. 根据权利要求 10 所述的稳定溶液制剂，所述治疗有效剂量的 GLP-1R 抗体融合蛋白的终浓度为 5 mg/mL-40 mg/mL。

12. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的稳定溶液制剂，所述 GLP-1R 抗体融合蛋白的轻链可变结构域的氨基酸序列选自 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6 其中之一，重链可变结构域的氨基酸序列选自 SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9 其中之一。

13. 根据权利要求 12 所述的稳定溶液制剂，所述 GLP-1R 抗体融合蛋白的轻链恒定结构域的氨基酸序列为 SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:11，重链恒定结构域的氨基酸序列为 SEQ ID NO:12。

14. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的稳定溶液制剂，其中 GLP-1R 抗体融合蛋白的浓度为 5 mg/mL-40 mg/mL、L-精氨酸的浓度为 138 mM、吐温-80 的浓度为 0.1%，并且 pH 为 6-7 之间。

15. 根据权利要求 14 所述的稳定溶液制剂，其中 GLP-1R 抗体融合蛋白的浓度为 5 mg/mL。

16. 根据权利要求 14 所述的稳定溶液制剂，其中 GLP-1R 抗体融合蛋白的浓度为 10 mg/mL。

17. 根据权利要求 14 所述的稳定溶液制剂，其中 GLP-1R 抗体融合蛋白的浓度为 20 mg/mL。

18. 根据权利要求 14 所述的稳定溶液制剂，其中 GLP-1R 抗体融合蛋白的

浓度为 30 mg/mL。

19. 根据权利要求 14 所述的稳定溶液制剂，其中 GLP-1R 抗体融合蛋白的浓度为 40 mg/mL。

20. 根据权利要求 14 所述的稳定溶液制剂，其 pH 值为约 6.5。

21. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的稳定溶液制剂，所述稳定溶液制剂储存在灭菌的注射器中。

22. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的稳定溶液制剂，其应用于治疗糖尿病或肥胖症。

23. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的稳定溶液制剂，其应用于治疗肠易激综合征以及通过降低血浆葡萄糖、抑制胃和/或肠运动、抑制胃和/或肠排空、或抑制食物摄入而受益的其它疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/073279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 38/26 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) i; A61P 3/04 (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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, Google scholar, pubmed: insulin-like factor-1, receptor, GLP-1R antibody, citrate, polysorbate, obesity, GLP-1, fusion, antibody, arginine, tween, preparation, solution, diabetes, search based on sequences SEQ ID NOs: 1-12

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PY	CN 104371019 A (HANGZHOU GMAX BIOPHARM BIOMEDICAL ENGINEERING CO., LTD.), 25 February 2015 (25.02.2015), see claims 9-15, and description, paragraph [0040]	1-23
Y	CN 102961745 A (SUZHOU KANGJU BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.), 13 March 2013 (13.03.2013), see claims 1-3 and 10	1-23
A	CN 102665691 A (IPSEN PHARMA S.A.S.), 12 September 2012 (12.09.2012), see claims 1-6	1-23
A	US 2011098443 A1 (ONEIL KARYN et al.), 28 April 2011 (28.04.2011), see claims 1-16, and description, paragraphs [0003]-[0006]	1-23
A	CN 101128487 A (DOMANTIS LIMITED), 20 February 2008 (20.02.2008), see claims 15, 18-20, 22 and 54, and description, page 55, paragraph 2	1-23

☐ 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 26 April 2016 (26.04.2016)	Date of mailing of the international search report 10 May 2016 (10.05.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: 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 LI, Kangqi Telephone No.: (86-10) 62411034

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/073279

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104371019 A	25 February 2015	CA 2921256 A1	19 February 2015
		WO 2015021871 A1	19 February 2015
		AU 2014308330 A1	25 February 2016
		TW 201514205 A	16 April 2015
CN 102961745 A	13 March 2013	CN 102961745 B	18 February 2015
CN 102665691 A	12 September 2012	AU 2010321225 B2	03 December 2015
		EP 2501367 A1	26 September 2012
		ES 2532007 T3	23 March 2015
		WO 2011060922 A1	26 May 2011
		MX 2012005195 A	12 June 2012
		CN 102665691 B	27 May 2015
		JP 2016020395 A	04 February 2016
		HK 1175711 A1	20 November 2015
		UA 108994 C2	10 July 2015
		US 2012270782 A1	25 October 2012
		JP 2013510893 A	28 March 2013
		IN 2861DEN2012 A	24 July 2015
		AU 2010321225 A1	07 June 2012
		EP 2501367 B1	21 January 2015
		RU 2012124985 A	27 December 2013
		CA 2780554 A1	26 May 2011
		KR 20120104251 A	20 September 2012
		RU 2558821 C2	10 August 2015
US 2011098443 A1	28 April 2011	EP 2494062 A4	29 May 2013
		JP 2013509182 A	14 March 2013
		EP 2494062 A2	05 September 2012
		WO 2011056644 A3	29 December 2011
		WO 2011056644 A2	12 May 2011
		JP 5774595 B2	09 September 2015
		US 8883447 B2	11 November 2014
		US 2014162316 A1	12 June 2014
		US 8389689 B2	05 March 2013
CN 101128487 A	20 February 2008	NO 20072751 A	29 August 2007
		NZ 555464 A	26 March 2010
		MX 2007006605 A	10 December 2007
		EP 1841796 A2	10 October 2007
		EP 2769990 A2	27 August 2014
		US 2009214534 A1	27 August 2009
		CN 101128487 B	10 October 2012
		JP 5185624 B2	17 April 2013
		WO 2006059106 A3	04 January 2007
		EP 2769990 A3	25 February 2015
		AU 2005311099 A1	08 June 2006
		WO 2006059106 A2	08 June 2006
		RU 2007119990 A	10 January 2009
		IL 183450 D0	20 September 2007
		KR 20070094909 A	27 September 2007
		JP 2008521869 A	26 June 2008
		SG 157423 A1	29 December 2009
		AU 2005311099 B2	02 February 2012

International application No.
PCT/CN2016/073279

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/073279

A. 主题的分类

A61K 38/26(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(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)

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))

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, Google scholar, pubmed: 胰岛素样因子-1, 受体, 抗体, GLP-1R抗体, 融合, 制剂, 精氨酸, 柠檬酸盐, 吐温, 聚山梨酯, 糖尿病, 肥胖, GLP-1, fusion, antibody, arginine, tween, preparation, solution, diabetes, 基于序列SEQ ID NOs: 1-12的检索

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
PY	CN 104371019 A (杭州鸿运华宁生物医药工程有限公司) 2015年 2月 25日 (2015 - 02 - 25) 参见权利要求9-15, 说明书第[0040]段	1-23
Y	CN 102961745 A (苏州康聚生物科技有限公司) 2013年 3月 13日 (2013 - 03 - 13) 参见权利要求1-3, 10	1-23
A	CN 102665691 A (易普生制药股份有限公司) 2012年 9月 12日 (2012 - 09 - 12) 参见权利要求1-6	1-23
A	US 2011098443 A1 (ONEIL KARYN等) 2011年 4月 28日 (2011 - 04 - 28) 参见权利要求1-16, 说明书第[0003]-[0006]段	1-23
A	CN 101128487 A (杜门蒂斯有限公司) 2008年 2月 20日 (2008 - 02 - 20) 参见权利要求15, 18-20, 22, 54, 说明书第55页第2段	1-23

☐ 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 (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

2016年 4月 26日

国际检索报告邮寄日期

2016年 5月 10日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

授权官员

李康琦

电话号码 (86-10)62411034

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/073279

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	104371019	A	2015年 2月 25日	CA	2921256	A1	2015年 2月 19日
				WO	2015021871	A1	2015年 2月 19日
				AU	2014308330	A1	2016年 2月 25日
				TW	201514205	A	2015年 4月 16日
CN	102961745	A	2013年 3月 13日	CN	102961745	B	2015年 2月 18日
CN	102665691	A	2012年 9月 12日	AU	2010321225	B2	2015年 12月 3日
				EP	2501367	A1	2012年 9月 26日
				ES	2532007	T3	2015年 3月 23日
				WO	2011060922	A1	2011年 5月 26日
				MX	2012005195	A	2012年 6月 12日
				CN	102665691	B	2015年 5月 27日
				JP	2016020395	A	2016年 2月 4日
				HK	1175711	A1	2015年 11月 20日
				UA	108994	C2	2015年 7月 10日
				US	2012270782	A1	2012年 10月 25日
				JP	2013510893	A	2013年 3月 28日
				IN	2861DEN2012	A	2015年 7月 24日
				AU	2010321225	A1	2012年 6月 7日
				EP	2501367	B1	2015年 1月 21日
				RU	2012124985	A	2013年 12月 27日
				CA	2780554	A1	2011年 5月 26日
				KR	20120104251	A	2012年 9月 20日
				RU	2558821	C2	2015年 8月 10日
US	2011098443	A1	2011年 4月 28日	EP	2494062	A4	2013年 5月 29日
				JP	2013509182	A	2013年 3月 14日
				EP	2494062	A2	2012年 9月 5日
				WO	2011056644	A3	2011年 12月 29日
				WO	2011056644	A2	2011年 5月 12日
				JP	5774595	B2	2015年 9月 9日
				US	8883447	B2	2014年 11月 11日
				US	2014162316	A1	2014年 6月 12日
				US	8389689	B2	2013年 3月 5日
CN	101128487	A	2008年 2月 20日	NO	20072751	A	2007年 8月 29日
				NZ	555464	A	2010年 3月 26日
				MX	2007006605	A	2007年 12月 10日
				EP	1841796	A2	2007年 10月 10日
				EP	2769990	A2	2014年 8月 27日
				US	2009214534	A1	2009年 8月 27日
				CN	101128487	B	2012年 10月 10日
				JP	5185624	B2	2013年 4月 17日
				WO	2006059106	A3	2007年 1月 4日
				EP	2769990	A3	2015年 2月 25日
				AU	2005311099	A1	2006年 6月 8日
				WO	2006059106	A2	2006年 6月 8日
				RU	2007119990	A	2009年 1月 10日
				IL	183450	D0	2007年 9月 20日
				KR	20070094909	A	2007年 9月 27日
				JP	2008521869	A	2008年 6月 26日
				SG	157423	A1	2009年 12月 29日
				AU	2005311099	B2	2012年 2月 2日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/073279

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)
		BR PI0518761 A2	2008年 12月 9日
		MA 29079 B1	2007年 12月 3日
		CA 2589800 A1	2006年 6月 8日
		RU 2428431 C2	2011年 9月 10日
.....			