(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 11 月 17 日 (17.11.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/180353 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 38/26 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/081843

(22) 国际申请日: 2016 年 5 月 12 日 (12.05.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510243040.3 2015 年 5 月 13 日 (13.05.2015) CN

(71) 申请人: 杭州九源基因工程有限公司 (HANGZHOU JIUYUAN GENE ENGINEERING CO.,LTD) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市杭州经济技术开发区 8 号大街 23 号, Zhejiang 310018 (CN)。

(72) 发明人; 及

(71) 申请人 (仅对美国): 刘晓妮 (LIU, Xiaoni) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市杭州经济技术开发区 8 号大街 23 号, Zhejiang 310018 (CN)。 李寒星 (LI, Hanxing) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市杭州经济技术开发区 8 号大街 23 号, Zhejiang 310018 (CN)。 陈潮梁 (CHEN, Chaoliang) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市杭州经济技术开发区 8 号大街 23 号, Zhejiang 310018 (CN)。 马国昌 (MA, Guochang) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市杭州经济技术开发区 8 号大街 23 号, Zhejiang 310018 (CN)。 徐飞虎 (XU, Feihu) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市杭州经济技术开发区 8 号大街 23 号, Zhejiang 310018 (CN)。 王同映 (WANG, Tongying) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市杭州经济技术开发区 8 号大街 23 号, Zhejiang 310018 (CN)。 孙汉栋 (SUN, Handong) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市杭州经济技术开发区 8 号大街 23 号, Zhejiang 310018 (CN)。

(74) 代理人: 浙江杭州金通专利事务所有限公司 (ZHEJIANG HANGZHOU JINTONG PATENT AGENCY CO.,LTD); 中国浙江省杭州市下城区武林广场 8 号省科协大楼 19 层, Zhejiang 310003 (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)。

根据细则 4.17 的声明:
— 关于发明人身份(细则 4.17(i))
— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
— 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))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING GLP-1 ANALOGUE AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称 : 一种包含 GLP-1 类似物的药物制剂及其制备方法

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising a GLP-1 analogue comprises the GLP-1 analogue, a buffering agent, a stabilizer, an isoosmotic adjusting agent and a preservative. The pharmaceutical composition is added with some ingredients compatible with human body so as to enhance physicochemical stability and biological activity stability of the GLP-1 analogue, thus preparing a formulation suitable for multiple clinical injection. The formulation effectively prevents failure or crystallization of an active ingredient, the GLP-1 analogue, caused by a plurality of factors such as degradation, oxidation and precipitation, thus being convenient for delivery, long-term storage and clinical use.

(57) 摘要: 一种含有 GLP-1 类似物的药用组合物，包括 GLP-1 类似物，缓冲剂，稳定剂，等渗调节剂和防腐剂。优点在于通过添加一些能被人体接受的成分，增强了 GLP-1 类似物的理化与生物学活性的稳定，从而制备出一种适合于临床多次注射使用的制剂。这种制剂可以有效的防止有效成分 GLP-1 类似物由于降解、氧化、沉淀等多种因素而导致失效或结晶，从而方便运输、长期保存和临床使用。

WO 2016/180353 A1

一种包含GLP-1类似物的药物制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及多肽药物制剂领域， 更具体地说本发明涉及一种包含GLP-1类似物的药物制剂及其制备方法。

背景技术

上世纪60年代，麦金太尔（(McIntyre）和埃尔里克（Elrick）等人发现，口服葡萄糖对胰岛素分泌的促进作用明显高于静脉注射，这种额外的效应被称为“肠促胰素效应”。随着细胞和分子生物学的发展，研究证实肠促胰素是人体内一种肠源性激素，在进食后该类激素可促进胰岛素分泌，发挥葡萄糖浓度依赖性降糖作用。

肠促胰素主要由胰高血糖素-1（GLP-1）和糖依赖性胰岛素释放肽(GIP)组成，其中 GLP-1 在 2 型糖尿病的发生发展中起着更为重要的作用。研究表明，一方面 GLP-1 可通过刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌及胃排空来降低血糖；另一方面，GLP-1 还有减缓β细胞凋亡，促进其再生的独特作用。

1983 年 Mclntyre 等在分析胰高血糖素前体——胰高血糖素原(proglucagon，PG)的基因序列时发现了 GLP-1。GLP-1 基因在胰腺α细胞、肠道 L 细胞表达。完整的 GLP-1 多肽由 37 个氨基酸构成，其 1-37 肽序列结构为：

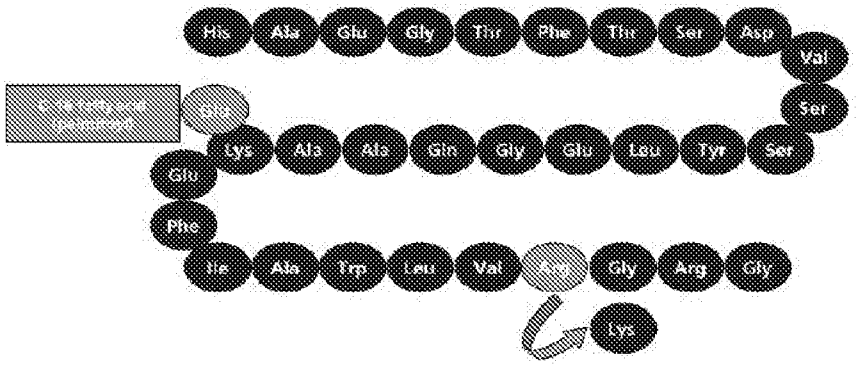
HDEFERHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG;

GLP-1 多肽在体内的生物活性形式为 GLP-1(7-37)多肽和 GLP-1(7-36)酰胺，其中约 80%的 GLP-1 循环活性来自 GLP-1(7-36)酰胺。根据本领域习惯，GLP-1(7-37)OH 的氨基末端指定为 7 号，而羧基

末端指定为 37 号。关于 GLP-1 类似物和衍生物的更详细描述见 Hoffmann，J.A.[WO99/29336，1999 年 6 月 17 日公布]和 Knudsen，L.B. 等[J.Med.Chem.43：1664-1669(2000)]。GLP-1(1-37)在体内生成后，通过两步酶切，分别去除 N 端 6 个氨基酸及形成 C 端酰胺化，最终生成具有高度活性的 GLP-1(7-36)酰胺(也称 GLP-1 片段)。

GLP-1 是已发现的促胰岛素分泌作用最强的肠肽类激素，它通过与 GLP-1 受体(GLP-1R，属于β受体家族的 G 偶联蛋白)结合发挥作用。GLP-1 结合 GLP-1R 后，激活细胞膜内环腺苷酸(cAMP)和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)通路。胰岛成熟β细胞的 GLP-1 受体偶联 Gs，活化腺苷酰环化酶，产生 cAMP，后者与葡萄糖协同刺激胰岛素合成和分泌，刺激胰岛素基因转录和胰岛素原生物合成，降低胰高血糖素浓度并抑制胰高血糖素分泌，增强细胞对胰岛素的敏感性，刺激胰岛素依赖性糖原合成，降低餐后血糖浓度。通过激活蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、MAPK 通道，调节凋亡前蛋白及诱导抗凋亡蛋白 Bcl-2 与 Bcl-xL 的表达以减缓β细胞凋亡，增进其再生，促使胰岛β细胞分化并增殖。此外，GLP-1 还能减慢胃排空速度；通过作用下丘脑，抑制食欲。

目前 GLP-1 及其类似物等多肽多采用基因重组方法制备。基因重组制备蛋白、多肽常采用大肠杆菌和酵母作为宿主。其中，已上市并占据 GLP-1 类似物药物市场主流的药物为利拉鲁肽,商品名 Victoza。利拉鲁肽（liraglutide）化学名 Arg^{34}，Lys^{26}（$N^{\varepsilon-}$（γ-Glu（N^{α}-十六烷酰基））GLP-1(7-37)，是脂肪酸修饰的 GLP-1 多肽类似物，修饰后的药物经皮下给药后血浆半衰期延长为 13 小时。GLP-1 多肽链序列与人 GLP-1（7-37）序列类似，将人 GLP-1 天然序列第 34 位赖氨酸取代成精氨酸，其氨基酸序列与类胰高血糖素 glucagon-like peptide-1（GLP-1）有约 97%的同源性（Goke 等，J. Biol. Chem.，268：19650-55，1993）。16 碳脂肪酸通过一个谷氨酸和多肽第 26 位赖氨酸连接，其结构如下所示：



利拉鲁肽作为GLP-1 类似物，因与GLP-1 高度同源而具有以下药理学作用：（1）血糖浓度依赖性促胰岛素分泌作用；（2）抑制餐后胰高血糖素分泌；（3）降低食欲，减缓胃排空。此外，利拉鲁肽可促进B细胞增殖、分化，调节B细胞凋亡基因相关表达，抑制其凋亡，增加体内胰岛B细胞数量。研究表明，利拉鲁肽亦能恢复人胰岛B细胞对血糖的敏感性。

通常治疗II型糖尿病的一线药物是口服降血糖药，但由于目前口服降血糖药的不良反应，尤其是低血糖反应，使之并不适用于所有II 型糖尿病患者。研究表明，利拉鲁肽具有良好的糖尿病治疗前景。在全球40多个国家的5 000 多名糖尿病患者中进行的LEAD（Liraglutide Effect and Action in Diabetes）研究证明，利拉鲁肽具有保护胰岛B细胞功能的作用，改善B细胞胰岛素分泌的数量和质量，因此有可能从根本上改变糖尿病的发展进程。LEAD研究包括6 个III期临床试验，对利拉鲁肽单药治疗和与其他口服降糖药合用的疗效进行了广泛的评价。研究证实，利拉鲁肽与其他降糖药相比，不仅能有效保护胰岛B细胞功能，延缓II型糖尿病的进展，而且能够迅速、高效、持久地降低糖化血红蛋白（HbA1c），极少发生低血糖，同时还有降低体重、降低收缩压的作用。

临床试验发现利拉鲁肽对心血管系统具有一定保护作用。研究发现利拉鲁肽可以使收缩压下降2.7～6.7 mmHg，此现象出现在患者体重下

降之前，因此不能把收缩压的下降完全归因于患者体重的变化。研究发现接受利拉鲁肽治疗的患者脉率略有增加，此现象的临床意义还有待进一步研究。Courreges 等报道了利拉鲁肽治疗还伴随着总胆固醇、低密度脂蛋白、游离脂肪酸、甘油三酯、纤溶酶原激活物抑制因子-1 及B型利钠肽浓度的下降。研究还发现利拉鲁肽治疗组患者超敏C反应蛋白水平呈现尽管不显著但为剂量依赖性的下降。

利拉鲁肽作为GLP-1类似物，其对血糖的降低作用呈葡萄糖浓度依赖性，仅在血糖浓度较高时促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖作用，因此利拉鲁肽单独应用几乎不会引起低血糖。临床试验表明利拉鲁肽单药治疗的低血糖发生率明显低于格列美脲，与二甲双胍相当。利拉鲁肽联合治疗导致的低血糖事件与其他降糖药相当或更少。Nauck等报道利拉鲁肽联合二甲双胍治疗组患者低血糖发生率与安慰剂加二甲双胍组患者相当，均小于3%，而格列美脲联合二甲双胍治疗组患者低血糖发生率为17%，差异有统计学意义（P＜0.001）。

利拉鲁肽治疗中最常见的不良反应为胃肠道反应，主要表现为恶心、呕吐、腹泻，通常见于用药第1周，呈剂量依赖性。在LEAD-2 和LEAD-3 临床试验中，利拉鲁肽治疗组出现恶心的患者＜10%。通过缓慢增加剂量可减少胃肠道反应的发生，患者常在用药1～3 周内耐受此不良反应，很少有患者因为胃肠道反应终止治疗。

作为新一代降血糖药，利拉鲁肽无论单独应用还是与其他口服降糖药联用，均能迅速、高效地降低血糖和HbA1c水平。其降糖作用依赖于葡萄糖浓度，即仅在血糖水平升高时刺激胰岛素释放达到治疗效果，因此发生低血糖的概率非常低。最引人瞩目的是其延缓糖尿病进展的潜力。大量临床试验表明，利拉鲁肽能够改善B细胞功能，减少其凋亡，增加B细胞的新生，从而延缓糖尿病的进展。利拉鲁肽对心血管系统的保护作用使其可以减少糖尿病心血管并发症的发生。另外，利拉鲁肽有明显的降低体重的作用，适用于需要减轻体重及有严重低血糖风险的患

者。利拉鲁肽独特的药理学作用使其在糖尿病治疗中具有广阔的前景。

利拉鲁肽的生产工艺早有报道，如参见中国专利97198413.1和99808706.8等。需要指出的是，GLP-1蛋白是一类较易降解的蛋白，有多种水解酶易促使其降解（M.Egel-Mitani，et al；Yield improvement of heterologous peptides expressed in yps1-disrupted Saccharomyces cerevisiae strains;Enzyme and Microbial Technology,2000,26:671-677）。利拉鲁肽虽然经过脂肪酸链修饰更为稳定，但是作为一种多肽类药物，其稳定性无法与常规化学药物相比，其理化、生物学性质在长期贮存时会因受到多种环境因素的影响而发生变化。例如对温度，氧和紫外线高度敏感。由于这些因素的作用，可能发生多种物理或化学变化，例如吸附，聚合，沉淀和氧化，这给其制剂处方的选择带来极大困难，在药物保质期内保证有90%以上的纯度是行业内公认的标准，比通常的蛋白药物制剂纯度需在95%以上的标准要低很多。因此如果贮存期间利拉鲁肽的稳定性不能保证的话，会导致给药剂量的变化从而影响疗效。

制剂溶液中可见异物形成的通常由下列原因引起：物理振荡和溶液中蛋白质分子的相互作用以及在贮存小瓶中液-气界面上蛋白质分子的相互作用。人们认为蛋白质分子吸附在气-液界面上，其疏水基团向空气中伸展而亲水基团浸在水相中。一旦在表面这样排布，蛋白质分子便容易聚集、形成颗粒和沉淀。人们还认为在诸如由于运输或其它过程中发生的振动而导致界面的伸缩过程制剂中，吸附于气-液和固-液界面的蛋白质发生进一步的构象变化。这种振荡能引起蛋白质缠结、聚集、形成颗粒并最终与其它吸附的蛋白质沉淀。另外，蛋白质在冻干过程中由于预冻速率、升温速率等冻干曲线工艺的影响导致可见异物产生。

CN200480034152.8号中国专利申请提及一种利拉鲁肽的改进制剂。在以往的实验中发现利拉鲁肽易从药剂溶液中结晶析出，例如包含甘露醇的制剂由于其结晶导致生产设备或者注射器的针管导致堵塞，从而影响设备的生产控制或者患者的治疗。经过大量的探索实验，在排除

甘露醇、甘油、蔗糖、PEG400、精氨酸、二甲砜、山梨糖醇、肌醇、葡萄糖、甘氨酸、麦芽糖和乳糖等常用的等渗调节剂后，发明人最终选择丙二醇作为利拉鲁肽的等渗调节剂，并且发现含有丙二醇的制剂对利拉鲁肽的物理和化学稳定性没有影响（但未提供数据证明），制剂不易产生沉积物。

但是，由于利拉鲁肽药物是用于治疗糖尿病，需要终身给药并且每天注射。利拉鲁肽的上市处方为：3ml溶液含有18mg利拉鲁肽，1.42mg二水磷酸氢二钠，14mg丙二醇，5.5mg苯酚，溶解于注射用水，pH为8.15。虽然丙二醇是相对安全的一种要用辅料，但是根据临床总结，丙二醇对人体皮肤还是有一些可能的副作用，主要有以下几种：

(1)刺激性：有些人使用时会有主观上的灼热感、刺痛感及痒感。

(2)去脂性：丙二醇具有脂溶性溶剂的特性，长期使用高浓度丙二醇，对表皮皮脂结构会有影响。

(3)刺激性皮肤炎：丙二醇对皮肤及黏膜都具有刺激性，浓度越高、越密封的状况下使用，刺激性越大，会引起皮肤发红、起红疹、脱皮刺痒及粗糙的情形。虽然对多数人来说刺激性不大，但长期使用所可能产生的累积效应，却很值得注意。对于受伤性皮肤或敏感性肤质而言，即使是低浓度的丙二醇，也很容易产生刺激反应。

(4)过敏性皮肤炎：约有1～5％的人接触到丙二醇，会产生局部皮肤过敏性湿疹反应。通常首次接触时不会发生问题，但再度接触到时，就会产生皮肤的过敏反应。

(5)全身性接触性皮肤炎：少数对于丙二醇产生皮肤过敏反应的人，若服用或施加含丙二醇成分的食品或药品，会引起全身性皮肤过敏反应。

总体而言，丙二醇的用途相当广泛且安全性还算高，但对于皮肤仍有潜在可能的刺激性及致敏性。以其常见的用途来看，如果有其它更安全的替代成分时，能尽量减少丙二醇的使用或降低其使用浓度，对皮肤

而言会更安全。

因此，研究出一种能替代丙二醇作为利拉鲁肽制剂的药用辅料，使其不易降解，防止从制剂溶液中结晶析出，并适合于实际临床使用的药物制剂是极其有意义的。本发明涉及的就是此方面内容。

发明内容

本发明者通过大量的处方筛选和稳定性试验，意外的获得了一种稳定的包含GLP-1类似物的药用组合物。

本发明所制备的药用组合物，含有0.1mg/ml-25mg/ml的GLP-1类似物，pH7.5-9.0的缓冲剂，0.001％至0.05％（m/v）的稳定剂，0.5%-10%（m/v）的木糖醇和0.1mg/ml-10mg/ml的防腐剂。

在本申请中，名称“GLP-1类似物”意指GLP-1或其突变体，GLP-1(7-36)-酰胺或其突变体，GLP-1(7-37)或其突变体，以及上述多肽或其突变体的一个或多个氨基酸残基上引入有机取代基例如酯、烷基或亲脂性官能团化学修饰后的衍生物。突变体的含义为母体肽GLP-1，GLP-1(7-36)-酰胺或GLP-1(7-37)的一个或多个氨基酸残基已经被其他氨基酸残基取代和/或其中母体肽的一个或多个氨基酸残基已经缺失和/或其中已经将一个或多个氨基酸残基添加至母体肽。这样的添加可以发生在母体肽的N-末端或C-末端或两端。优选的，其中母体肽的6个或更少的氨基酸已经被取代和/或添加和/或缺失，更优选是这样的肽，其中母体肽的3个或更少的氨基酸已经被取代和/或添加和/或缺失，最优选是这样的肽，其中母体肽的一个氨基酸已经被取代和/或添加和/或缺失。

在本发明的一个实施方案中，GLP-1衍生物优选具有三个连接于母体肽(即，GLP-1(7-36)-酰胺，GLP-1(7-37)，GLP-1(7-36)-酰胺类似物

或GLP-1(7-37)类似物)的亲脂性取代基，更优选两个亲脂性取代基，且最优选一个亲脂性取代基，其中每个亲脂性取代基优选具有4-40个碳原子，更优选8-30个碳原子，更优选8-25个碳原子，更优选12-25个碳原子，最优选14-18个碳原子。

适合本发明的GLP-1类似物在现有技术中有多处记载，具体可参考描述于WO93/19175中(Novo Nordisk)，WO99/43705(Novo Nordisk) WO99/43706(Novo Nordisk)，WO99/43707(Novo Nordisk)，WO98/08871(具有亲 脂性取代基的类似物)和WO02/46227(与血清白蛋白或与Ig的Fc 部分融合的类似物)(Novo Nordisk A/S)，WO99/43708(Novo Nordisk A/S)，WO99/43341(Novo Nordisk A/S)，WO87/06941(The General Hospital Corporation)，WO90/11296(The General Hospital Corporation)，WO91/11457(Buckley 等)，WO98/43658(Eli Lilly & Co.)，EP0708179-A2(Eli Lilly & Co.)，EP0699686-A2(Eli Lilly & Co.)，WO01/98331(Eli Lilly & Co.)和CN200480034152.8中所提及的那些，在此全部引入作为参考。

在本发明的一个实施方案中，GLP-1类似物优选为Arg^{34}，Lys^{26}(N^{ε}-(γ-Glu(N^{α}-十六烷酰)))-GLP-1(7-37)，即利拉鲁肽。

在本发明的另一个实施方案中，GLP-1 类似物选自：
Gly^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺，Gly^{8}-GLP-1(7-37)，Val^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺，Val^{8}-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺，
$Val^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Glu^{22}$-GLP-1 (7-36)-酰胺，
$Val^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺，
$Val^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺，$Val^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}His^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺，$Val^{8}His^{22}$-GLP-1(7-37)，及其类似物和这些中任一种的衍生物。

在本发明的另一个实施方案中，GLP-1 类似物选自 Arg^{26}-GLP-1(7-37)；Arg^{34}-GLP-1(7-37)；Lys^{36}-GLP-1(7-37)；$Arg^{26,34}Lys^{36}$-GLP-1(7-37)；$Arg^{26,34}$-GLP-1(7-37)；$Arg^{26,34}Lys^{40}$-GLP-1(7-37)；$Arg^{26}Lys^{36}$-GLP-1(7-37)；$Arg^{34}Lys^{36}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}His^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}His^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}His^{22}$-GLP-1 (7-37)；His^{37}-GLP-1(7-37)；Gly^{8}-GLP-1(7-37)；Val^{8}-GLP-1(7-37)；Met^{8}-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1 (7-37)；$Gly^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1 (7-37)；$Met^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)； $Val^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}His^{33}His^{37}$-GLP-1(7-37)； $Gly^{8}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}His^{37}$- GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1 (7-37)；$Met^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；Arg^{26}-GLP-1(7-36)-酰胺；Arg^{34}-GLP-1(7-36)-酰胺；Lys^{36}-GLP-1(7-36)-酰胺；$Arg^{26,34}Lys^{36}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Ar^{26,34}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Arg^{26,34}Lys^{40}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Arg^{26}Lys^{36}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Arg^{34}Lys^{36}$-GLP-1(7-36)-酰胺；Gly^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺；Val^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺；Met^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；

$Met^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Val^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Gly^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Val^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Gly^{8}His^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}His^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Met^{8}His^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；His^{37}-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Val^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Gly^{8}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Met^{8}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Val^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Val^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Gly^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Met^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
$Val^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；
及其衍生物。

在本发明的另一个实施方案中，GLP-1 类似物选自
$Val^{8}Trp^{19}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Glu^{22}Val^{25}$-GLP-1(7-37)，
$Val^{8}Tyr^{16}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Trp^{16}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，
$Val^{8}Leu^{16}Glu^{22}$-GLP-1 (7-37)，$Val^{8}Tyr^{18}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，
$Val^{8}Glu^{22}His^{37}$GLP-1(7-37)， $Val^{8}Glu^{22}Ile^{33}$-GLP-1(7-37)，
$Val^{8}Trp^{16}Glu^{22}Val^{25}Ile^{33}$-GLP-1(7-37)， $Val^{8}Trp^{16}Glu^{22}Ile^{33}$-GLP-1(7-37)，
$Val^{8}Glu^{22}Val^{25}Ile^{33}$-GLP-1(7-37)， $Val^{8}Trp^{16}Glu^{22}Val^{25}$-GLP-1(7-37)，
及其类似物和这些中任一种的衍生物。

本发明公开的药物组合物中，GLP-1类似物的浓度优选为约1mg/ml-15mg/ml，更优选为3mg/ml-10mg/ml，最优选为6mg/ml。

本发明公开的药物组合物中，适用于本发明的缓冲剂为能够维持制剂在水溶液状态下 pH 值为 7.5-9.0 的任何一种缓冲液，可任选自磷酸

缓冲液、磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液、TRIS、甘氨酰基-甘氨酸、N-二（羟乙基）甘氨酸、磷酸二氢钠缓冲液、磷酸氢二钠缓冲液、醋酸钠缓冲液、碳酸钠缓冲液、磷酸钠缓冲液、赖氨酸缓冲液、精氨酸缓冲液或其混合物。缓冲剂的 pH 值范围优选为 7.5-8.5，更优选为 8.0-8.5；缓冲剂的浓度为 5-100mmol/L，优选 10-30mmol/L。优选磷酸氢二钠缓冲液,浓度为 5-100mmol/L，pH 范围在 7.5-8.5 之间；更优选磷酸氢二钠缓冲液浓度为 10-30mmol/L,pH 范围为 8.0-8.5。

本发明公开的药物组合物中，使用木糖醇作为等渗调节剂，重量体积比浓度为0.5%-10%（m/v），更优选为1%-5%（m/v）。

本发明公开的药用组合物中，用于提高GLP-1类似物稳定性的稳定剂包括但不限于：氨基酸及衍生物：甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、苏氨酸、色氨酸、赖氨酸、羟赖氨酸、组氨酸、精氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等以及它们的衍生物；非离子表面活性剂：脱水山梨醇脂肪酸酯，甘油脂肪酸酯（如脱水山梨糖醇辛酸单酯，脱水山梨糖醇月桂酸单酯和脱水山梨糖醇棕榈酸单酯），聚甘油脂肪酸酯（例如甘油辛酸单酯，甘油肉豆蔻酸单脂霜和甘油硬脂肪酸单酯），聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯，聚氧乙烯甘油脂肪酸酯，聚氧乙烯乙二醇脂肪酸酯，聚氧乙烯烷基醚，聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚，聚氧乙烯苯醚，聚氧乙基化硬蓖麻油，聚氧乙基化蜂蜡衍生物，聚氧乙烯化羊毛脂衍生物或者聚氧乙烯脂肪酸酰胺，阳离子表面活性剂是烷基硫酸盐（如有一个C_{10}—C_{18}烷基的烷基硫酸盐）；聚乙二醇，聚乙烯醇，羟丙基－β－环糊精，羧甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮,聚山梨酯20或聚山梨酯80，泊洛沙姆系列（泊洛沙姆124、泊洛沙姆181、泊洛沙姆182、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆331、泊洛沙姆338或泊洛沙姆407）。所述的稳定剂优选聚山梨酯20、聚山梨酯80、泊洛沙姆124、泊洛沙姆181、泊洛沙姆182、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆331、泊洛沙姆338、

泊洛沙姆407或其混合物，更优选聚山梨酯20、聚山梨酯80、泊洛沙姆188或其混合物。

本发明公开的药物组合中包含了药学上可接受的防腐剂。合适的药学上可接受的防腐剂可以选自苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2－苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2－苯基乙醇、苯甲醇、氯丁醇、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯或其混合物，浓度约为0.1mg/ml到10mg/ml，优选浓度约为1mg/ml到8mg/ml，最优选浓度约为2mg/ml到6mg/ml。

本发明还公开了一种 GLP-1 类似物药物组合物的制备方法，所述方法包括如下步骤：

（1）将防腐剂、木糖醇和缓冲剂溶解于注射用水中制得溶液；

（2）将GLP-1类似物原料溶解于上述溶液中，调节至所需的pH范围；

（3）在上述溶液中加入稳定剂，得到含有0.1mg/ml-25mg/ml的GLP-1类似物、pH7.5-9.0的缓冲剂、0.001％至0.5％（m/v）的稳定剂、0.5%-10%（m/v）的木糖醇和0.1mg/ml-10mg/ml防腐剂的GLP-1类似物药物组合物。

其中防腐剂，缓冲剂，稳定剂和GLP-1类似物的定义如前所述。

发明人经过大量实验，意外发现，本发明公开的药物组合物成分特别适用于利拉鲁肽药物制剂的长期保存。利拉鲁肽为皮下注射给药，为使利拉鲁肽制剂能稳定保存，使其不易降解和从制剂溶液中结晶析出，发明人发现需要在制剂溶液中添加适宜量的表面活性剂。但是，出于对临床应用安全性的考虑，使能混入用于注射入人体的非肠道组合物的表面活性剂的类型与特性受到限制。因此，本领域需要能提供改进的蛋白质稳定性的药物组合物，该组合物中只包含那些被认为是安全的并包括在权威批准的规章中的商用非肠道药成分。

本发明通过大量的摸索实验意外发现，利用木糖醇作为等渗调节剂替代丙二醇并配合低浓度的 poloxamer 表面活性剂与聚山梨酯表面活性

剂(优选吐温-20 或吐温-80)单独或者联合应用可提高利拉鲁肽制剂的长期稳定性，在 4℃条件下存放 3 个月，利拉鲁肽纯度依然保持在 95%以上，比进口品 Victoza 上市处方更为稳定；而且制剂溶液保持澄清，未见有可见异物或者结晶导致注射剂针管堵塞等现象；而且，木糖醇在糖尿病方面的临床应用其安全性要比丙二醇高的多，副作用更少。

更为重要的是，发明人意外发现，木糖醇配合低浓度的poloxamer 表面活性剂与聚山梨酯表面活性剂可以降低利拉鲁肽制剂长期保存时高分子杂质例如二聚体的生成，这一意外技术效果是现有公开技术文献中所从未报道的。

木糖醇的血糖指数（glycemic index）极低，是胰岛素的天然稳定剂，而且其代谢不依赖于胰岛素，也不会引起血糖值升高，并可消除糖尿病人三多（多饮、多尿、多食），因此是糖尿病人安全的甜味剂、营养补充剂和辅助治疗剂。除此之外，木糖醇具有高度的化学稳定性，这意味着它不会与药物和其他辅料发生相互作用，并且能够在较宽的 pH 范围内（pH1-11）使用。其次，木糖醇在水中具有较低的活度和较高的渗透压，因此可增加产品的稳定性。另外，文献报道木糖醇可对防腐剂起增效作用，同时自身也具有抑菌和杀菌的性质，进而可以增强产品的稳定性。

本发明还公开了一种利拉鲁肽药物组合物的制备方法，所述方法包括如下步骤：

（1）将防腐剂、木糖醇和缓冲剂溶解于注射用水中制得溶液；

（2）将利拉鲁肽原料溶解于上述溶液中，将pH调节至所需的pH；

（3）在上述溶液中加入稳定剂，得到含有0.1mg/ml-25mg/ml的利拉鲁肽、pH7.5-9.0的缓冲剂、0.001％至0.5％（m/v）的稳定剂、0.5%-10%（m/v）的木糖醇和0.1mg/ml-10mg/ml防腐剂的利拉鲁肽药物组合物。

本发明所制备的药用组合物，含有0.1mg/ml-25mg/ml的利拉鲁肽，pH7.5-9.0的缓冲剂，0.001％至0.05％（m/v）的稳定剂，0.5%-10%（m/v）

的木糖醇和0.1mg/ml-10mg/ml的防腐剂。本发明的优点在于通过添加一些能被人体接受的成分，增强了利拉鲁肽的理化与生物学活性的稳定，从而制备出一种适合于临床多次注射使用的制剂。这种制剂可以有效的防止有效成分利拉鲁肽由于降解、氧化、沉淀等多种因素而导致的形成高分子聚合物、纯度降低或结晶析出，从而利于方便运输、长期保存和临床使用。

上述的药物组合物中，利拉鲁肽的浓度优选为约1mg/ml-15mg/ml，更优选为3mg/ml-10mg/ml，最优选为6mg/ml。

上述的药物组合物中，适用于本发明的缓冲剂为能够维持制剂在水溶液状态下 pH 值为 7.5-9.0 的任何一种缓冲液，可任选自磷酸缓冲液、磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液、TRIS、甘氨酰基-甘氨酸、N-二（羟乙基）甘氨酸、磷酸二氢钠缓冲液、磷酸氢二钠缓冲液、醋酸钠缓冲液、碳酸钠缓冲液、磷酸钠缓冲液、赖氨酸缓冲液、精氨酸缓冲液或其混合物。缓冲剂的 pH 值范围优选为 7.5-8.5，更优选为 8.0-8.5；缓冲剂的浓度为 5-100mmol/L，优选 10-30mmol/L。优选磷酸氢二钠缓冲液,浓度为 5-100mmol/L，pH 范围在 7.5-8.5 之间；更优选磷酸氢二钠缓冲液浓度为 10-30mmol/L,pH 范围为 8.0-8.5。

本发明的药物组合中使用木糖醇作为等渗调节剂，重量体积比浓度为0.5%-10%（m/v），更优选为1%-5%（m/v）。根据诺和诺德公司申请的CN200480034152.8号专利公开的技术内容，常用的等渗调节剂如葡萄糖，甘露醇，木糖醇、果糖，乳糖，麦芽糖，蔗糖，海藻糖，甘油，甘氨酸，组氨酸或精氨酸等均不能配合利拉鲁肽使用，易使利拉鲁肽从制剂中结晶析出。发明人经过大量的摸索实验，意外发现，若使用木糖醇替代丙二醇配合表面活性剂联合使用，可以兼起等渗调节剂和稳定剂的作用，促使利拉鲁肽制剂能够稳定保存，不易结晶析出。另外，发明人意外地发现，由于木糖醇的加入，可以降低利拉鲁肽制剂中高分子杂质例如二聚体的生成，该技术指标要比利拉鲁肽上市处方的检测结果更

好，这一意外技术效果是现有公开技术文献中所从未报道的。

本发明公开的药用组合物中，用于提高利拉鲁肽稳定性的稳定剂优选为聚山梨酯20、聚山梨酯80、泊洛沙姆124、泊洛沙姆181、泊洛沙姆182、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆331、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407或其混合物，更优选聚山梨酯20、聚山梨酯80、泊洛沙姆188或其混合物。

本发明的药物组合中包含了药学上可接受的防腐剂。合适的药学上可接受的防腐剂可以选自苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2－苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2－苯基乙醇、苯甲醇、氯丁醇、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯或其混合物，浓度约为0.1mg/ml到10mg/ml，优选浓度约为1mg/ml到8mg/ml，最优选浓度约为2mg/ml到6mg/ml。

发明的药用组合物优选的防腐剂是苯酚或间甲酚，二者可以单独使用，也可以联合使用。更优选的防腐剂为苯酚，浓度约为0.1mg/ml到10mg/ml，优选浓度约为1mg/ml到8mg/ml，最优选浓度约为2mg/ml到6mg/ml。

发明人通过大量的对比摸索实验，意外发现浓度为0.001％至0.5％（m/v）的聚山梨酯20、聚山梨酯80、泊洛沙姆188或其混合物作为稳定剂配合等渗调节剂木糖醇可有效促进利拉鲁肽制剂的长期稳定性，防止利拉鲁肽结晶析出。聚山梨酯和泊洛沙姆188可以单独使用，也可以联合使用。单独应用时，聚山梨酯20、聚山梨酯80或泊洛沙姆188浓度可优选为约为0.004％至约0.3％，最优选为0.02％。联合应用时，含有约0.001％至约0.3％（m/v）的聚山梨酯80和0.001％至约0.3％（m/v）的泊洛沙姆188，更优选约0.004％至约0.2％(m/v)的聚山梨酯80和0.004％至约0.2％（m/v）的泊洛沙姆188，更优选为0.01%（m/v）的聚山梨酯80和0.01%（m/v）的泊洛沙姆188。该稳定剂和木糖醇的联合作用对防止利拉鲁肽的结晶形成以及抑制高分子杂质例如二聚体的生成特别有

用。

优选的，上述药物组合物中含有0.1mg/ml-25mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为7.5-9.0、浓度为5-100mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.001％至0.5％（m/v）的聚山梨酯80或泊洛沙姆188，0.5%-10%（m/v）的木糖醇和0.1mg/ml-10mg/ml的苯酚或间甲酚。

优选的，上述药物组合物中含有0.1mg/ml-25mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为7.5-9.0、浓度为5-100mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.001％至0.5％（m/v）的聚山梨酯80和0.001％至约0.5％（m/v）的泊洛沙姆188，0.5%-10%（m/v）的木糖醇和0.1mg/ml-10mg/ml的苯酚或间甲酚。

优选的，上述药物组合物中含有1mg/ml-15mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为7.5-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.004％至0.3％（m/v）的聚山梨酯80或泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和1mg/ml-8mg/ml的苯酚或间甲酚。

优选的，上述药物组合物中含有1mg/ml-15mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为7.5-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.004％至0.3%（m/v）的聚山梨酯80和0.004％至0.3％（m/v）的泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和1mg/ml-8mg/ml的苯酚或间甲酚。

优选的，上述药物组合物中含有3mg/ml-10mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为8.0-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.02％（m/v）的聚山梨酯80或泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和2mg/ml-6mg/ml的苯酚或间甲酚。

优选的，上述药物组合物中含有3mg/ml-10mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为8.0-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.01%（m/v）的聚山梨酯80和0.01％的泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和2mg/ml-6mg/ml的苯酚或间甲酚。

根据需要，可将上述的药物制剂制备为冻干粉针，加入药学上可接受的稀释剂可将冻干制剂还原成冻干前的制剂溶液状态，例如加入注射

用水溶解。可以用本领域常用技术进行冻干，例如冻干循环包括冷冻、初次干燥和二次干燥。由于冻干前的液体制剂基本上为等张和/或等渗的，因此冻干后加入适量的注射用水能够还原形成等张或等渗溶液。

上述的药物制剂可用于治疗 II 型糖尿病患者，用于改善患者的血糖控制，可单独使用或与二甲双胍、磺脲类药物等联合应用。临床使用时为皮下注射，一种优选的给药方案为每天给药一次，第一周 0.6mg/天，以后为 1.2mg/天；如果 1.2mg 剂量未能明显控制血糖，剂量增加至 1.8mg。

本发明涉及的利拉鲁肽药物组合物的制备方法，所述方法中的防腐剂、缓冲剂和稳定剂的定义如前所述，优选的利拉鲁肽药物组合物亦如前所述。

在配制时，步骤（3）所得溶液可用0.22μm滤器过滤，即可用于制剂灌封。

为了进一步阐明本发明，提供了下列例子，这些例子仅仅是为了进一步说明本发明，并不意味着作为一种限制。

具体实施方式

实施例一　考察利拉鲁肽原粉在不同pH值条件下的溶解情况

将适量的利拉鲁肽原粉分别溶解在注射用水和不同的pH的磷酸氢二钠缓冲液中，其溶解情况见表1。

表1 原粉在不同的pH的溶液中的溶解情况

	利拉鲁肽的浓度	溶解情况
注射用水	6mg/ml	不溶解
10mM磷酸氢二钠缓冲液（pH7.00）	6mg/ml	不溶解
10mM 磷酸氢二钠缓冲液（pH7.50）	6mg/ml	无色澄清

10mM 磷酸氢二钠缓冲液（pH8.00）	6mg/ml	无色澄清
10mM 磷酸氢二钠缓冲液（pH8.15）	6mg/ml	无色澄清
10mM 磷酸氢二钠缓冲液（pH8.50）	6mg/ml	无色澄清
10mM 磷酸氢二钠缓冲液（pH9.00）	6mg/ml	无色澄清

从上述试验可知：利拉鲁肽原粉在酸性及中性条件下不溶解，在偏碱性的条件下才溶解。

实施例二　考察含有不同渗透压调节剂溶液的渗透压

将不同的渗透压调节剂溶于10mM 的磷酸氢二钠缓冲液中，边搅拌边加入利拉鲁肽原粉（6mg / ml），然后用氢氧化钠将pH值调节到pH8.15。最后，将上述溶液分别用0.22μm滤器过滤。每种溶液等渗剂的浓度和渗透压的测试结果见表2：

表2 等渗剂的浓度和渗透压的测试结果

等渗剂	摩尔渗透压浓度
阴性对照（无等渗剂）	0.041
甲硫氨酸（15mg / ml）	0.141
甘氨酸（15mg / ml）	0.301
木糖醇（28mg / ml）	0.284
PEG400（61mg / ml）	0.291
L-精氨酸（25mg / ml）	0.322
山梨醇（32mg / ml）	0.277
甘油（16.8mg / ml）	0.289
氯化钠（8.6mg / ml）	0.307
进口制剂	0.281

等渗溶液具有约0.285～0.310 osmol / L的摩尔渗透压浓度。

实施例三　考察含有不同稳定剂的制剂溶液的稳定性

将防腐剂、等渗剂和缓冲剂溶解于注射用水中，边缓慢搅拌边将利拉鲁肽原粉溶解与上述溶液中，然后用氢氧化钠和／或盐酸将pH调节至所需的pH，分别加入一定量的稳定剂。最后将上述制剂溶液用0.22μm滤器过滤。加入稳定剂的种类和用量见表3，制剂的组成如下：

利拉鲁肽	6mg／ml
磷酸氢二钠	1.42mg／ml
苯酚	5.5mg／ml
等渗剂	适量
稳定剂	适量
注射用水	至1ml
pH	8.15

表3　等渗剂、稳定剂的种类和用量

编号	等渗剂的种类	等渗剂的用量	稳定剂的种类	稳定剂的用量
1	木糖醇	28mg/ml	聚山梨酯80	0.02%
2	木糖醇	28mg/ml	泊洛沙姆188	0.02%
3	木糖醇	28mg/ml	聚山梨酯80＋泊洛沙姆188	0.01%＋0.01%
4	氯化钠	8mg/ml	聚山梨酯80＋泊洛沙姆188	0.01%＋0.01%
5	木糖醇	28mg/ml	羟丙基－β－环糊精	2%
6	木糖醇	28mg/ml	聚维酮K 30	3%
7	木糖醇	28mg/ml	PEG300	3%
8	--------	------	仿进口品Victoza上市处方（含丙二醇）	14mg/ml

将上述制剂分别放入37℃、25℃和4℃进行稳定性考察,用 HPLC法检测样品的有关物质（面积归一法）。具体结果如下：

表4 37℃条件下稳定性考察结果

时间	制剂编号							
	1	2	3	4	5	6	7	8
起始	0.17%	0.18%	0.20%	0.18%	2.48%	0.14%	0.18%	0.50%
1周	1.38%	0.70%	1.66%	1.63%	2.59%	27.6%	4.24%	1.58%
2周	1.52%	1.47%	2.03%	2.13%	6.00%	69.31%	5.15%	1.72%
3周	3.77%	3.85%	4.56%	4.46%	7.41%	-----	6.73%	4.73%
4周	3.51%	3.33%	4.18%	4.63%	9.23%	-----	6.34%	4.29%

表5 25℃条件下稳定性考察结果

时间	制剂编号							
	1	2	3	4	5	6	7	8
起始	0.17%	0.18%	0.20%	0.18%	2.48%	0.14%	0.18%	0.50%
1周	0.84%	0.80%	0.85%	0.91%	3.19%	21.16%	2.41%	2.63%
2周	1.33%	1.20%	1.99%	1.99%	3.82%	64.26%	4.29%	1.99%
3周	1.92%	2.07%	1.94%	2.12%	5.04%	-----	4.97%	2.22%
4周	2.22%	2.19%	2.32%	2.57%	6.77%	-----	5.50%	2.76%

表6 4℃条件下稳定性考察结果

时间	制剂编号							
	1	2	3	4	5	6	7	8
起始	0.17%	0.18%	0.20%	0.18%	2.48%	0.14%	0.18%	0.50%
2周	0.31%	0.48%	0.68%	0.59%	3.05%	16.84%	1.53%	1.02%
4周	0.49%	0.80%	1.18%	1.11%	3.55%	-----	2.15%	1.69%

从以上结果可以看出，低浓度的聚山梨酯80或泊洛沙姆188能有效增加利拉鲁肽制剂的稳定性，甚至在加速条件下能控制制剂纯度保持在95%以上，其增加稳定性效果要比羟丙基-β-环糊精、聚维酮K30或PEG300等强，甚至比进口品上市处方的稳定性更好。稳定性考察期间编号1-4组制剂溶液澄清，未见有可见异物或者结晶现象。

实施例四 考察不同浓度泊洛沙姆188作为稳定剂的制剂溶液稳定性

将防腐剂、等渗剂和缓冲剂溶解于注射用水中，边缓慢搅拌边将利拉鲁肽原粉溶解与上述溶液中，然后用氢氧化钠和/或盐酸将pH调节至所需的pH，分别加入一定量的泊洛沙姆188。最后将上述制剂溶液用0.22μm滤器过滤。加入泊洛沙姆188量见表7，制剂的组成如下：

利拉鲁肽	6mg/ml
磷酸氢二钠	1.42mg/ml
苯酚	5.5mg/ml
木糖醇	28.0mg/ml
泊洛沙姆188	处方量
注射用水	至1ml
pH	8.15

表7 不同处方泊洛沙姆188的浓度

制剂编号	泊洛沙姆188的用量
1	仿进口品Victoza上市处方
2	0
3	0.004%
4	0.01%
5	0.02%
6	0.03%
7	0.04%
8	0.05%
9	0.1%
10	0.2%

将上述制剂分别放入37℃、25℃和4℃进行稳定性考察,用RP-HPLC法检测样品的有关物质如降解产物（面积归一法）,用SEC-HPLC法检测样品高分子杂质如多聚体或/和二聚体（面积归一法）。稳定性考察期间各编号组制剂溶液澄清，未见有可见异物或者结晶现象。具体结果如下：

表8 37℃条件下稳定性考察样品有关物质结果

制剂编号	时间				
	起始	1个月	2个月	3个月	6个月
1	0.88 %	4.06%	15.78%	22.38%	31.56%
2	0.92 %	5.71%	19.74%	19.39%	31.67%
3	0.92 %	3.32%	11.05%	20.27%	33.88%
4	0.92 %	3.28%	10.96%	19.37%	32.06%

5	0.90 %	3.46%	11.09%	18.96%	32.67%
6	0.89 %	3.56%	11.62%	19.67%	34.22%
7	0.88 %	3.49%	11.53%	20.32%	34.55%
8	0.91 %	3.58%	12.79%	20.52%	35.17%
9	0.88 %	3.75%	12.15%	20.90%	33.73%
10	0.91 %	3.61%	11.70%	20.97%	33.69%

表9 25℃条件下稳定性考察样品有关物质结果

制剂编号	时间				
	起始	1个月	2个月	3个月	6个月
1	0.88 %	1.52%	3.24%	4.63%	6.39%
2	0.92 %	3.42%	5.82%	3.53%	6.39%
3	0.92 %	1.43%	3.01%	3.83%	6.66%
4	0.92 %	1.45%	2.93%	3.83%	6.73%
5	0.90 %	1.46%	2.56%	3.87%	6.58%
6	0.89 %	1.51%	2.60%	3.79%	6.47%
7	0.88 %	1.50%	2.95%	3.95%	6.60%
8	0.91 %	1.55%	3.06%	4.08%	6.69%
9	0.88 %	2.43%	3.03%	4.14%	6.78%
10	0.91 %	2.50%	3.11%	4.13%	7.04%

表10　4℃条件下稳定性考察样品有关物质结果

制剂编号	时间				
	起始	3个月	6个月	9个月	12个月
1	0.88 %	1.33%	2.11%	1.28%	3.17%
2	0.92 %	1.63%	1.10%	1.20%	2.96%
3	0.92 %	1.09%	1.11%	1.02%	2.81%
4	0.92 %	1.09%	1.15%	0.99%	2.74%
5	0.90 %	1.03%	1.07%	0.97%	3.07%
6	0.89 %	1.04%	1.05%	0.95%	2.97%
7	0.88 %	1.04%	1.06%	0.96%	3.21%
8	0.91 %	1.05%	1.08%	0.96%	2.77%
9	0.88 %	0.98%	1.08%	0.95%	2.86%
10	0.91 %	1.14%	1.13%	1.00%	3.35%

表11　37℃条件下稳定性考察样品高分子杂质结果

制剂编号	时间				
	起始	1个月	2个月	3个月	6个月
1	0.45%	1.01%	3.70%	4.93%	8.25%
2	0.09%	1.84%	4.50%	4.81%	8.69%
3	0.11%	0.89%	2.60%	4.88%	8.72%
4	0.09%	0.92%	3.05%	4.87%	8.57%
5	0.10%	0.95%	2.68%	4.65%	9.66%
6	0.13%	0.97%	2.90%	4.67%	9.53%
7	0.11%	0.84%	2.63%	4.80%	10.53%
8	0.12%	0.89%	2.70%	4.83%	9.04%
9	0.12%	1.04%	2.86%	4.31%	9.60%
10	0.13%	1.01%	2.54%	4.63%	9.57%

表12 25℃条件下稳定性考察样品高分子杂质结果

制剂编号	时间				
	起始	1个月	2个月	3个月	6个月
1	0.45%	0.61%	1.0 4%	1.34%	2.10%
2	0.09%	0.90%	1.51%	1.08%	2.22%
3	0.11%	0.49%	0.83%	1.15%	1.95%
4	0.09%	0.42%	0.88%	1.09%	2.06%
5	0.10%	0.57%	0.81%	1.08%	1.90%
6	0.13%	0.57%	0.87%	1.11%	1.95%
7	0.11%	0.50%	0.86%	1.12%	2.07%
8	0.12%	0.62%	0.90%	1.23%	2.06%
9	0.12%	0.54%	0.80%	1.18%	2.08%
10	0.13%	0.61%	0.88%	1.23%	2.05%

表13 4℃条件下稳定性考察样品高分子杂质结果

制剂编号	时间				
	起始	3个月	6个月	9个月	12个月
1	0.45%	0.32%	0.37%	0.56%	1.30%
2	0.09%	0.24%	0.35%	0.50%	1.40%
3	0.11%	0.30%	0.26%	0.55%	0.87%
4	0.09%	0.30%	0.38%	0.50%	1.08%
5	0.10%	0.30%	0.38%	0.54%	1.10%
6	0.13%	0.35%	0.35%	0.56%	1.14%
7	0.11%	0.31%	0.41%	0.53%	1.35%
8	0.12%	0.32%	0.33%	0.56%	1.13%
9	0.12%	0.28%	0.33%	0.49%	1.23%
10	0.13%	0.39%	0.32%	0.60%	1.30%

从以上结果可以看出，添加有0.004%-0.03%泊洛沙姆188和等渗调节剂木糖醇的利拉鲁肽制剂物理稳定性和化学稳定性大为提高。在4℃条件下存放12个月，利拉鲁肽纯度依然保持在97%以上，而且制剂溶液保持澄清，未见有可见异物或者结晶导致注射剂针管堵塞等现象，尤其4℃、25℃和37℃条件下稳定性考察样品高分子杂质结果数据优于进口品上市处方。

权 利 要 求 书

1、一种药物组合物，含有 0.1mg/ml-25mg/ml 的利拉鲁肽，pH7.5-9.0 的缓冲剂，0.001％至 0.5％（m/v）的稳定剂，0.5%-10%（m/v）的木糖醇和 0.1mg/ml-10mg/ml 的防腐剂。

2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中利拉鲁肽的浓度 1mg/ml-15mg/ml。

3、根据权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中利拉鲁肽的浓度为 3mg/ml-10mg/ml。

4、根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中利拉鲁肽的浓度为 6mg/ml。

5、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中缓冲剂为能够维持制剂在水溶液状态下 pH 值为 7.5-9.0 的任何一种缓冲液，可任选自磷酸缓冲液、磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液、TRIS、甘氨酰基-甘氨酸、N-二（羟乙基）甘氨酸、磷酸二氢钠缓冲液、磷酸氢二钠缓冲液、醋酸钠缓冲液、碳酸钠缓冲液、磷酸钠缓冲液、赖氨酸缓冲液、精氨酸缓冲液或其混合物。

6、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中缓冲剂的 pH 值范围为 7.5 至 8.5。

7、根据权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中缓冲剂的 pH 值范围为 8.0-8.5。

8、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中缓冲剂的浓度为 5-100mmol/L。

9、根据权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中缓冲剂的浓度为 10-30mmol/L。

10、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中缓冲剂为磷酸氢二钠缓冲液,浓度为 5-100mmol/L，pH 范围在 7.5-8.5 之

间。

11、根据权利要求 10 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中缓冲剂为磷酸氢二钠缓冲液,浓度为 10-30mmol/L,pH 范围为 8.0-8.5。

12、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中木糖醇的浓度为 1%-5%（m/v）。

13、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中稳定剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80、泊洛沙姆 124、泊洛沙姆 181、泊洛沙姆 182、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 237、泊洛沙姆 331、泊洛沙姆 338 或泊洛沙姆 407。

14、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中稳定剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80 或泊洛沙姆 188，浓度为 0.004%至 0.3%（m/v）。

15、根据权利要求 14 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中稳定剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80 或泊洛沙姆 188， 浓度为 0.02%（m/v）。

16、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中稳定剂为聚山梨酯 80 和泊洛沙姆 188 的混合物，含有 0.001%至 0.3%（m/v）的聚山梨酯 80 和 0.001%至 0.3%（m/v）的泊洛沙姆 188。

17、根据权利要求 16 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中稳定剂为聚山梨酯 80 和泊洛沙姆 188 的混合物，含有 0.004%至 0.2%（m/v）的聚山梨酯 80 和 0.004%至 0.2%（m/v）的泊洛沙姆 188。

18、根据权利要求 16 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中稳定剂为聚山梨酯 80 和泊洛沙姆 188 的混合物，含有 0.01%（m/v）的聚山梨酯 80 和 0.01%（m/v）的泊洛沙姆 188。

19、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中防腐剂选自苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2－苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2－苯基乙醇、苯

甲醇、氯丁醇、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯或其混合物，浓度为 0.1mg/ml 到 10mg/ml。

20、根据权利要求 19 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中防腐剂的浓度为 1mg/ml 到 8mg/ml。

21、根据权利要求 20 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中防腐剂的浓度为 2mg/ml 到 6mg/ml。

22、根据权利要求 19-21 任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中防腐剂为苯酚或间甲酚，二者可以单独使用，也可以联合使用。

23、根据权利要求 19 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中防腐剂为苯酚，浓度为 0.1mg/ml 到 10mg/ml。

24、根据权利要求 23 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中防腐剂为苯酚，浓度为 1mg/ml 到 8mg/ml。

25、根据权利要求 24 所述的药物组合物，其特征在于：所述组合物中防腐剂为苯酚，浓度为 2mg/ml 到 6mg/ml。

26、一种药物组合物，含有0.1mg/ml-25mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为7.5-9.0、浓度为5-100mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.001％至0.5％（m/v）的聚山梨酯80或泊洛沙姆188，0.5%-10%（m/v）的木糖醇和0.1mg/ml-10mg/ml的苯酚或间甲酚。

27、一种药物组合物，含有0.1mg/ml-25mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为7.5-9.0、浓度为5-100mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.001％至0.5％（m/v）的聚山梨酯80和0.001％至约0.5％（m/v）的泊洛沙姆188，0.5%-10%（m/v）的木糖醇和0.1mg/ml-10mg/ml的苯酚或间甲酚。

28、一种药物组合物，含有1mg/ml-15mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为7.5-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.004％至0.3％（m/v）的聚山梨酯80或泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和1mg/ml-8mg/ml的苯酚或间甲酚。

29、一种药物组合物，含有1mg/ml-15mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为

7.5-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.004％至0.3%（m/v）的聚山梨酯80和0.004％至0.3％（m/v）的泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和1mg/ml-8mg/ml的苯酚或间甲酚。

30、一种药物组合物，含有3mg/ml-10mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为8.0-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.02％（m/v）的聚山梨酯80或泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和2mg/ml-6mg/ml的苯酚或间甲酚。

31、一种药物组合物，含有3mg/ml-10mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为8.0-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.01%（m/v）的聚山梨酯80和0.01％的泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和2mg/ml-6mg/ml的苯酚或间甲酚。

32、根据权利要求 1-31 任一项所述药物组合物，其特征在于：所述药物组合物可制备为冻干粉针。

33、利拉鲁肽在制备权利要求 1-31 任一项所述的药物组合物中的用途，所述的药物组合物用于治疗 II 型糖尿病。

34、根据权利要求 33 所述的用途，其特征在于：所述的药物组合物可单独使用或与二甲双胍、磺脲类药物等联合应用。

35、根据权利要求 34 所述的用途，其特征在于：所述的药物组合物临床使用时为皮下注射。

36、根据权利要求 35 所述的用途，其特征在于：所述的药物组合物给药方案为每天给药一次，第一周 0.6mg/天，以后为 1.2mg/天；如果 1.2mg 剂量未能明显控制血糖，剂量增加至 1.8mg。

37、一种利拉鲁肽药物组合物的制备方法，所述方法包括如下步骤：

（1）将防腐剂、木糖醇和缓冲剂溶解于注射用水中制得溶液；

（2）将利拉鲁肽原料溶解于上述溶液中，将pH调节至所需的pH；

（3）在上述溶液中加入稳定剂，得到如权利要求1所述的药物组合物。

38、根据权利要求 37 所述的制备方法，其特征在于：所述方法制备得

到的组合物中利拉鲁肽的浓度 1mg/ml-15mg/ml。

39、根据权利要求 38 所述的制备方法，其特征在于：所述方法制备得到的组合物中利拉鲁肽的浓度为 3mg/ml-10mg/ml。

40、根据权利要求 39 所述的制备方法，其特征在于：所述方法制备得到的组合物中利拉鲁肽的浓度为 6mg/ml。

41、根据权利要求 37 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（1）中缓冲剂为能够维持制剂在水溶液状态下 pH 值为 7.5-9.0 的任何一种缓冲液，可任选自磷酸缓冲液、磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液、TRIS、甘氨酰基-甘氨酸、N-二（羟乙基）甘氨酸、磷酸二氢钠缓冲液、磷酸氢二钠缓冲液、醋酸钠缓冲液、碳酸钠缓冲液、磷酸钠缓冲液、赖氨酸缓冲液、精氨酸缓冲液或其混合物。

42、根据权利要求 41 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（1）中缓冲剂的 pH 值范围为 7.5 至 8.5。

43、根据权利要求 42 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（1）中缓冲剂的 pH 值范围为 8.0-8.5。

44、根据权利要求 41 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（1）中缓冲剂的浓度为 5-100mmol/L。

45、根据权利要求 44 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（1）中缓冲剂的浓度为 10-30mmol/L。

46、根据权利要求 41 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（1）中缓冲剂为磷酸氢二钠缓冲液,浓度为 5-100mmol/L，pH 范围在 7.5-8.5 之间。

47、根据权利要求 46 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（1）中缓冲剂为磷酸氢二钠缓冲液，浓度为 10-30mmol/L,pH 范围为 8.0-8.5。

48、根据权利要求 37 所述的制备方法，其特征在于：所述方法制备得到的组合物中木糖醇的浓度为 1%-5%（m/v）。

49、根据权利要求 37 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（1）中防腐剂选自苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2－苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2－苯基乙醇、苯甲醇、氯丁醇、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯或其混合物，最后得到的组合物浓度为 0.1mg/ml 到 10mg/ml。

50、根据权利要求 49 所述的制备方法，其特征在于：根据所述方法制备得到的组合物中防腐剂的浓度为 1mg/ml 到 8mg/ml。

51、根据权利要求 50 所述的制备方法，其特征在于：根据所述方法制备得到的组合物中防腐剂的浓度为 2mg/ml 到 6mg/ml。

52、根据权利要求49-51任一项的制备方法，其特征在于：所述的防腐剂为苯酚或间甲酚。

53、根据权利要求 52 所述的制备方法，其特征在于：根据所述方法制备得到的组合物中防腐剂为苯酚，浓度为 0.1mg/ml 到 10mg/ml。

54、根据权利要求 53 所述的制备方法，其特征在于：根据所述方法制备得到的组合物中防腐剂为苯酚，浓度为 1mg/ml 到 8mg/ml。

55、根据权利要求 54 所述的制备方法，其特征在于：根据所述方法制备得到的组合物中防腐剂为苯酚，浓度为 2mg/ml 到 6mg/ml。

56、根据权利要求 37 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（3）组合物中稳定剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80、泊洛沙姆 124、泊洛沙姆 181、泊洛沙姆 182、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 237、泊洛沙姆 331、泊洛沙姆 338 或泊洛沙姆 407。

57、根据权利要求 56 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（3）中稳定剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80 或泊洛沙姆 188，浓度为 0.004％至 0.3％（m/v）。

58、根据权利要求 57 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（3）中稳定剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80 或泊洛沙姆 188，浓度为 0.02％（m/v）。

59、根据权利要求 58 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（3）中稳定剂为聚山梨酯80和泊洛沙姆188的混合物，含有0.001％至0.5％（m/v）的聚山梨酯 80 和 0.001％至 0.5％（m/v）的泊洛沙姆 188。

60、根据权利要求 59 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（3）中稳定剂为聚山梨酯80和泊洛沙姆188的混合物，含有0.004％至0.3％（m/v）的聚山梨酯 80 和 0.004％至 0.3％（m/v）的泊洛沙姆 188。

61、根据权利要求 60 所述的制备方法，其特征在于：所述方法步骤（3）中稳定剂为聚山梨酯 80 和泊洛沙姆 188 的混合物，含有 0.01%（m/v）的聚山梨酯 80 和 0.01%（m/v）的泊洛沙姆 188。

62、根据权利要求37所述的制备方法，其特征在于：根据所述方法制备得到的组合物中含有1mg/ml-15mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为7.5-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.004％至0.3％（m/v）的聚山梨酯80或泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和1mg/ml-8mg/ml的苯酚或间甲酚。

63、根据权利要求37所述的制备方法，其特征在于：根据所述方法制备得到的组合物中含有1mg/ml-15mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为7.5-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.004％至0.3%（m/v）的聚山梨酯80和0.004％至0.3％（m/v）的泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和1mg/ml-8mg/ml的苯酚或间甲酚。

64、根据权利要求37所述的制备方法，其特征在于：根据所述方法制备得到的组合物中含有3mg/ml-10mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为8.0-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.02％（m/v）的聚山梨酯80或泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和2mg/ml-6mg/ml的苯酚或间甲酚。

65、根据权利要求37所述的制备方法，其特征在于：根据所述方法制备得到的组合物中含有3mg/ml-10mg/ml的利拉鲁肽，pH范围为8.0-8.5、浓度为10-30mmol/L的磷酸氢二钠缓冲剂，0.01%（m/v）的聚山梨酯80

和0.01％的泊洛沙姆188，1%-5%（m/v）的木糖醇和2mg/ml-6mg/ml的苯酚或间甲酚。

66、一种药物组合物，含有 0.1mg/ml-25mg/ml 的 GLP-1 类似物，pH7.5-9.0 的缓冲剂，0.001％至 0.5％（m/v）的稳定剂，0.5%-10%（m/v）的木糖醇和 0.1mg/ml-10mg/ml 的防腐剂；

其中，所述的 GLP-1 类似物为 GLP-1 或其突变体，GLP-1(7-36)-酰胺或其突变体，GLP-1(7-37)或其突变体，以及上述多肽或其突变体的一个或多个氨基酸残基上引入有机取代基例如酯、烷基或亲脂性官能团化学修饰后的衍生物；

其中，突变体意指母体肽 GLP-1，GLP-1(7-36)-酰胺或 GLP-1(7-37)的一个或多个氨基酸残基已经被其他氨基酸残基取代和/或其中母体肽的一个或多个氨基酸残基已经缺失和/或其中已经将一个或多个氨基酸残基添加至母体肽。

67、根据权利要求66所述的药物组合物，其特征在于：所述的GLP-1衍生物的亲脂性取代基具有4-40个碳原子，更优选8-30个碳原子，更优选8-25个碳原子，更优选12-25个碳原子，最优选14-18个碳原子。

68、根据权利要求66所述的药物组合物，其特征在于：所述的GLP-1类似物为Arg^{34}，Lys^{26}(N^{ε}-(γ-Glu(N^{α}-十六烷酰)))-GLP-1(7-37)。

69、根据权利要求66所述的药物组合物，其特征在于：所述的GLP-1类似物选自：Gly^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺，Gly^{8}-GLP-1(7-37)，Val^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺，Val^{8}-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺，$Val^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Glu^{22}$-GLP-1 (7-36)-酰胺，$Val^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺，$Val^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺，$Val^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}His^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺，$Val^{8}His^{22}$-GLP-1(7-37)；Arg^{26}-GLP-1(7-37)；Arg^{34}-GLP-1(7-37)；Lys^{36}-GLP-1(7-37)；$Arg^{26,34}Lys^{36}$-GLP-1(7-37)；$Arg^{26,34}$-GLP-1(7-37)；$Arg^{26,34}Lys^{40}$-GLP-1(7-37)；

$Arg^{26}Lys^{36}$-GLP-1(7-37)；$Arg^{34}Lys^{36}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}His^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}His^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}His^{22}$-GLP-1(7-37)；His^{37}-GLP-1(7-37)；Gly^{8}-GLP-1(7-37)；Val^{8}-GLP-1(7-37)；Met^{8}-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}His^{33}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Gly^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Val^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；$Met^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-37)；Arg^{26}-GLP-1(7-36)-酰胺；Arg^{34}-GLP-1(7-36)-酰胺；Lys^{36}-GLP-1(7-36)-酰胺；$Arg^{26,34}Lys^{36}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Ar^{26,34}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Arg^{26,34}Lys^{40}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Arg^{26}Lys^{36}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Arg^{34}Lys^{36}$-GLP-1(7-36)-酰胺；Gly^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺；Val^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺；Met^{8}-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Asp^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Glu^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Lys^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；

$Gly^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Arg^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}His^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}His^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}His^{22}$-GLP-1(7-36)-酰胺；His^{37}-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Asp^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Glu^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}Lys^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Gly^{8}Arg^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Met^{8}His^{22}His^{37}$-GLP-1(7-36)-酰胺；$Val^{8}Trp^{19}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Glu^{22}Val^{25}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Tyr^{16}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Trp^{16}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Leu^{16}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Tyr^{18}Glu^{22}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Glu^{22}His^{37}$GLP-1(7-37)，$Val^{8}Glu^{22}Ile^{33}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Trp^{16}Glu^{22}Val^{25}Ile^{33}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Trp^{16}Glu^{22}Ile^{33}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Glu^{22}Val^{25}Ile^{33}$-GLP-1(7-37)，$Val^{8}Trp^{16}Glu^{22}Val^{25}$-GLP-1(7-37)，及其类似物和这些中任一种的衍生物。

70、根据权利要求66所述的药物组合物，其特征在于：所述的药物组合物中，GLP-1类似物的浓度为约1mg/ml-15mg/ml，更优选为3mg/ml-10mg/ml，最优选为6mg/ml。

71、根据权利要求66所述的药物组合物，其特征在于：所述的药物组合物中，缓冲剂为能够维持制剂在水溶液状态下pH值为7.5-9.0的任何一种缓冲液，可任选自磷酸缓冲液、磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲液、TRIS、甘氨酰基-甘氨酸、N-二（羟乙基）甘氨酸、磷酸二氢钠缓冲液、磷酸氢二钠缓冲液、醋酸钠缓冲液、碳酸钠缓冲液、磷酸钠缓冲液、赖氨酸

缓冲液、精氨酸缓冲液或其混合物。

72、根据权利要求71所述的药物组合物，其特征在于：缓冲剂的pH值范围优选为7.5-8.5，更优选为8.0-8.5。

73、根据权利要求71所述的药物组合物，其特征在于：缓冲剂的浓度为5-100mmol/L，优选10-30mmol/L。

74、根据权利要求73所述的药物组合物，其特征在于：缓冲剂为磷酸氢二钠缓冲液,浓度为5-100mmol/L，pH范围在7.5-8.5之间。

75、根据权利要求66所述的药物组合物，其特征在于：所述的药物组合物中，木糖醇的浓度为1%-5%（m/v）。

76、根据权利要求66所述的药物组合物，其特征在于：所述的药用组合物中，稳定剂选自氨基酸及衍生物：甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、苏氨酸、色氨酸、赖氨酸、羟赖氨酸、组氨酸、精氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等以及它们的衍生物；非离子表面活性剂：脱水山梨醇脂肪酸酯，甘油脂肪酸酯（如脱水山梨糖醇辛酸单酯，脱水山梨糖醇月桂酸单酯和脱水山梨糖醇棕榈酸单酯），聚甘油脂肪酸酯（例如甘油辛酸单酯，甘油肉豆蔻酸单脂霜和甘油硬脂肪酸单酯），聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯，聚氧乙烯甘油脂肪酸酯，聚氧乙烯乙二醇脂肪酸酯，聚氧乙烯烷基醚，聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚，聚氧乙烯苯醚，聚氧乙基化硬蓖麻油，聚氧乙基化蜂蜡衍生物，聚氧乙烯化羊毛脂衍生物或者聚氧乙烯脂肪酸酰胺，阳离子表面活性剂是烷基硫酸盐（如有一个C_{10}—C_{18}烷基的烷基硫酸盐）；聚乙二醇，聚乙烯醇，羟丙基－β－环糊精，羧甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮,聚山梨酯20或聚山梨酯80，泊洛沙姆系列（泊洛沙姆124、泊洛沙姆181、泊洛沙姆182、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆331、泊洛沙姆338或泊洛沙姆407）。

77、根据权利要求76所述的药物组合物，其特征在于：所述的稳定剂优选聚山梨酯20、聚山梨酯80、泊洛沙姆124、泊洛沙姆181、泊洛沙姆

182、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆331、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407或其混合物。

78、根据权利要求77所述的药物组合物，其特征在于：所述的稳定剂选自聚山梨酯20、聚山梨酯80、泊洛沙姆188或其混合物。

79、根据权利要求66所述的药物组合物，其特征在于：所述的药物组合中，防腐剂选自苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2－苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2－苯基乙醇、苯甲醇、氯丁醇、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯或其混合物。

80、根据权利要求79所述的药物组合物，其特征在于：防腐剂的浓度约为1mg/ml到8mg/ml。

81、根据权利要求80所述的药物组合物，其特征在于：防腐剂的浓度约为2mg/ml到6mg/ml。

82、一种制备权利要求66所述的GLP-1类似物药物组合物的方法，所述方法包括如下步骤：

（1）将防腐剂、木糖醇和缓冲剂溶解于注射用水中制得溶液；

（2）将GLP-1类似物原料溶解于上述溶液中，调节至所需的pH范围；

（3）在上述溶液中加入稳定剂，得到含有0.1mg/ml-25mg/ml的GLP-1类似物、pH7.5-9.0的缓冲剂、0.001％至0.5％（m/v）的稳定剂、0.5%-10%（m/v）的木糖醇和0.1mg/ml-10mg/ml防腐剂的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/081843

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K38/26 (2006.01) i ; A61K 9/08 (2006.01) i ; A61K 47/10 (2006.01) i ; A61P 3/10 (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 38/-; A61K 9/-; A61K 47/-; A61P 3/-

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)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, STN: HANGZHOU JIUYUAN GENE ENGINEERING CO., LTD.; victoza, liraglutide, GLP-1, zylitol, xylitol, poloxamer, 204656-20-2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102085355 A (BENGBU BBCA TUSHAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 June 2011 (08.06.2011), description, paragraphs 0006, 0043 and 0063, and embodiment 3	1-82
Y	CN 103893744 A (HANGZHOU JIUYUAN GENE ENGINEERING CO., LTD.), 02 July 2014 (02.07.2014), claim 7	1-82
Y	CN 1195992 A (BIONEBRASKA INC. et al.), 14 October 1998 (14.10.1998), claims 1-8	1-82
Y	CN 104548096 A (SHENZHEN HANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 April 2015 (29.04.2015), claims 1-8	1-82
A	CN 103405753 A (SHANGHAI HUAYI BIO-LAB CO., LTD.), 27 November 2013 (27.11.2013), claims 1-4	1-82
A	CN 1882356 A (NOVO NORDISK A/S), 20 December 2006 (20.12.2006), claims 13-17	1-82
A	US 20090286716 A1 (NOVO NORDISK A/S.), 19 November 2009 (19.11.2009) , the whole description	1-82

☒ 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
04 July 2016 (04.07.2016)	**28 July 2016 (28.07.2016)**
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 **CHEN, Hongxia** Telephone No.: (86-10) **62413827**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/081843

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014030051 A1 (BHAVANASI , K.M. et al.), 27 February 2014 (27.02.2014), the whole description	1-82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/081843

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102085355 A	08 June 2011	CN 102085355 B	28 November 2012
CN 103893744 A	02 July 2014	None	
CN 1195992 A	14 October 1998	HU 9903534 A2	28 March 2000
		US 2004209814 A1	21 October 2004
		JP 3839485B2 B2	01 November 2006
		CN 100374155 C	12 March 2008
		AU 723383 B2	24 August 2000
		DE 19530865 A1	27 February 1997
		WO 9707814 A1	06 March 1997
		EP 0851763 A1	08 July 1998
		US 2002128181 A1	12 September 2002
		CN 1541708 A	03 November 2004
		AU 6900696 A	19 March 1997
		EP 0851763 B1	30 October 2002
		JPH 11514972 A	21 December 1999
		US 7569540 B2	04 August 2009
		CZ 9800508 A3	13 January 1999
		DE 69624580 D1	05 December 2002
		US 6852690 B1	08 February 2005
		CN 1145497 C	14 April 2004
CN 104548096 A	29 April 2015	None	
CN 103405753 A	27 November 2013	WO 2015021861 A1	19 February 2015
		CA 2921250 A1	19 February 2015
		CN 103405753 B	11 May 2016
		KR 20160042120 A	18 April 2016
		AU 2014308320 A1	10 March 2016
CN 1882356 A	20 December 2006	WO 2005049061 A2	02 June 2005
		EP 1687019 A2	09 August 2006
		US 2007010424 A1	11 January 2007
		CN 102784386 A	21 November 2012
		CA 2545034 C	05 March 2013
		BRPI 0416743 A	16 January 2007
		JP 2007513084 A	24 May 2007
		KR 20060100428 A	20 September 2006
		AU 2004290862 B2	03 June 2010
		CN 1882356 B	25 February 2015
		JP 2012188424 A	04 October 2012
		JP 5558655B2 B2	23 July 2014
		CN 104826116 A	12 August 2015
		EP 2394656 A3	18 January 2012
		IN 257402 B	04 October 2013
		IN 201306575 P1	22 April 2016
		KR 1243648 B1	14 March 2013
		MX 2006005581 A1	01 September 2006
		US 2012225810 A1	06 September 2012
		JP 5670373 B2	18 February 2015
		IN 200602771 P1	03 August 2007
		RU 2421238 C2	20 June 2011
		US 8114833 B2	14 February 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/081843

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 20090286716 A1	19 November 2009	AU 2004290862 A1	01 June 2006
		MX 289187 B	10 August 2011
		EP 2394656 A2	14 December 2011
		WO 2005049061 A3	20 October 2005
		US 2006287221 A1	21 December 2006
		US 8158583 B2	17 April 2012
		JP 2007510675 A	26 April 2007
		JP 4800959 B2	26 October 2011
		ES 2373660 T3	07 February 2012
		WO 2005046716 A1	26 May 2005
		EP 1684793 A1	02 August 2006
		EP 1684793 B1	21 September 2011
WO 2014030051 A1	27 February 2014	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/081843

A. 主题的分类

A61K 38/26(2006.01)i；A61K 9/08(2006.01)i；A61K 47/10(2006.01)i；A61P 3/10(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)

A61K38/-;A61K9/-;A61K47/-;A61P3/-

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）)

CNKI,CNPAT,WPI,EPODOC,STN: 杭州九源基因工程有限公司，利拉鲁肽，GLP-1，泊洛沙姆，木糖醇；victoza, liraglutide,GLP-1,zylitol,xylitol,poloxamer,204656-20-2

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	CN 102085355 A (蚌埠丰原涂山制药有限公司) 2011年 6月 8日 (2011-06-08) 说明书0006段，0043段，0063段，实施例3	1-82
Y	CN 103893744 A (杭州九源基因工程有限公司) 2014年 7月 2日 (2014-07-02) 权利要求7	1-82
Y	CN 1195992 A (柏内布拉期加公司等) 1998年 10月 14日 (1998-10-14) 权利要求1-8	1-82
Y	CN 104548096 A (深圳翰宇药业股份有限公司) 2015年 4月 29日 (2015-04-29) 权利要求1-8	1-82
A	CN 103405753 A (上海华谊生物技术有限公司) 2013年 11月 27日 (2013-11-27) 权利要求1-4	1-82
A	CN 1882356 A (诺沃挪第克公司) 2006年 12月 20日 (2006-12-20) 权利要求13-17	1-82
A	US 20090286716 A1 (NOVO NORDISK A/S.) 2009年 11月 19日 (2009-11-19) 说明书全文	1-82

☑ 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	国际检索报告邮寄日期
2016年 7月 4日	2016年 7月 28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	受权官员 陈红霞 电话号码 (86-10)62413827

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
A	WO 2014030051 A1 (BHAVANASI，KRISHNA MURTHY等) 2014年2月27日 (2014-02-27) 说明书全文	1-82

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/081843

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	102085355	A	2011年6月8日	CN	102085355	B	2012年11月28日
CN	103893744	A	2014年7月2日		无		
CN	1195992	A	1998年10月14日	HU	9903534	A2	2000年3月28日
				US	2004209814	A1	2004年10月21日
				JP	3839485B2	B2	2006年11月1日
				CN	100374155	C	2008年3月12日
				AU	723383	B2	2000年8月24日
				DE	19530865	A1	1997年2月27日
				WO	9707814	A1	1997年3月6日
				EP	0851763	A1	1998年7月8日
				US	2002128181	A1	2002年9月12日
				CN	1541708	A	2004年11月3日
				AU	6900696	A	1997年3月19日
				EP	0851763	B1	2002年10月30日
				JPH	11514972	A	1999年12月21日
				US	7569540	B2	2009年8月4日
				CZ	9800508	A3	1999年1月13日
				DE	69624580	D1	2002年12月5日
				US	6852690	B1	2005年2月8日
				CN	1145497	C	2004年4月14日
CN	104548096	A	2015年4月29日		无		
CN	103405753	A	2013年11月27日	WO	2015021861	A1	2015年2月19日
				CA	2921250	A1	2015年2月19日
				CN	103405753	B	2016年5月11日
				KR	20160042120	A	2016年4月18日
				AU	2014308320	A1	2016年3月10日
CN	1882356	A	2006年12月20日	WO	2005049061	A2	2005年6月2日
				EP	1687019	A2	2006年8月9日
				US	2007010424	A1	2007年1月11日
				CN	102784386	A	2012年11月21日
				CA	2545034	C	2013年3月5日
				BRPI	0416743	A	2007年1月16日
				JP	2007513084	A	2007年5月24日
				KR	20060100428	A	2006年9月20日
				AU	2004290862	B2	2010年6月3日
				CN	1882356	B	2015年2月25日
				JP	2012188424	A	2012年10月4日
				JP	5558655B2	B2	2014年7月23日
				CN	104826116	A	2015年8月12日
				EP	2394656	A3	2012年1月18日
				IN	257402	B	2013年10月4日
				IN	201306575	P1	2016年4月22日
				KR	1243648	B1	2013年3月14日
				MX	2006005581	A1	2006年9月1日
				US	2012225810	A1	2012年9月6日
				JP	5670373	B2	2015年2月18日
				IN	200602771	P1	2007年8月3日
				RU	2421238	C2	2011年6月20日
				US	8114833	B2	2012年2月14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/081843

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)
				AU	2004290862	A1	2006年6月1日
				MX	289187	B	2011年8月10日
				EP	2394656	A2	2011年12月14日
				WO	2005049061	A3	2005年10月20日
US	20090286716	A1	2009年11月19日	US	2006287221	A1	2006年12月21日
				US	8158583	B2	2012年4月17日
				JP	2007510675	A	2007年4月26日
				JP	4800959	B2	2011年10月26日
				ES	2373660	T3	2012年2月7日
				WO	2005046716	A1	2005年5月26日
				EP	1684793	A1	2006年8月2日
				EP	1684793	B1	2011年9月21日
WO	2014030051	A1	2014年2月27日		无		