

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-545887

(P2024-545887A)

(43)公表日 令和6年12月13日(2024.12.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)			
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K	38/16	4 C 0 7 6			
A 6 1 K	38/26 (2006.01)	A 6 1 K	38/26	4 C 0 8 4			
A 6 1 K	38/22 (2006.01)	A 6 1 K	38/22	4 H 0 4 5			
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06				
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04				
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求	(全28頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-536467(P2024-536467)	(71)出願人	522416088
(86)(22)出願日	令和5年1月9日(2023.1.9)		ジェンス ハンソー ファーマスーティカル
(85)翻訳文提出日	令和6年6月18日(2024.6.18)		グループ カンパニー リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/071277		中華人民共和国 ジェンス 2 2 2 0 4 7
(87)国際公開番号	WO2023/131325		リエンユンガン エコノミック・アンド
(87)国際公開日	令和5年7月13日(2023.7.13)		・テクノロジカル・ディベロップメント
(31)優先権主張番号	202210021736.1		・ゾーン
(32)優先日	令和4年1月10日(2022.1.10)	(74)代理人	100147485
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		弁理士 杉村 憲司
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	230118913
			弁理士 杉村 光嗣
		(74)代理人	100181847
			弁理士 大島 かおり
		(72)発明者	ドン リー
			中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 安定した受容体アゴニストの医薬組成物、製造方法及びその応用

(57)【要約】

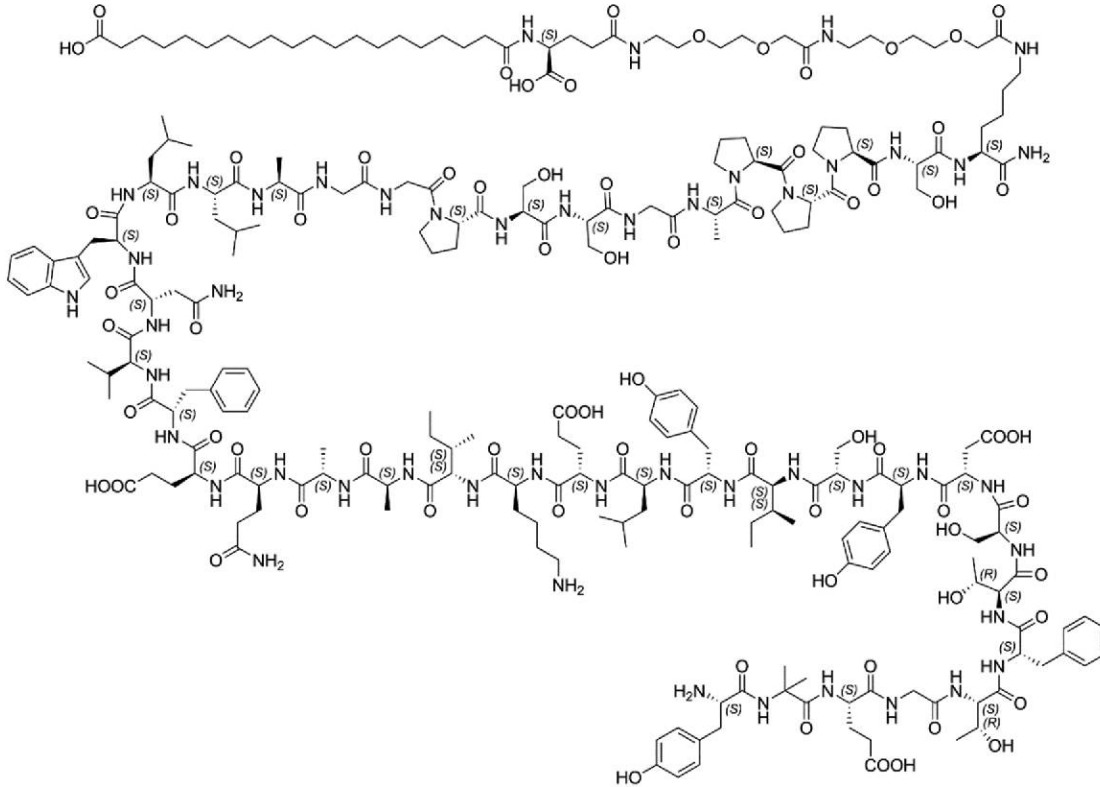
本発明は、安定した受容体アゴニストの医薬組成物、製造方法及びその応用に関する。具体的には、本発明は、二重受容体アゴニストを活性成分とする医薬組成物を開示する。前記医薬組成物は、二重受容体アゴニスト緩衝液と、浸透圧調節剤と、pH調節剤とを含む。本発明の医薬組成物は、良好な薬物安定性と安全性を有するとともに、製造方法が簡単であり、工業生産に適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

安定した G I P / G L P - 1 二重受容体アゴニストの医薬組成物であって、活性成分と、緩衝液と、浸透圧調節剤と、pH 調節剤とを含み、前記活性成分の構造は、

【化 1】



10

20

である、ことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

30

前記医薬組成物は、注射液であり、前記活性成分の濃度は、0.5 mg/mL ~ 40 mg/mL から選択され、好ましくは、1 mg/mL ~ 30 mg/mL である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

0.05% ~ 4.0% (W/V) の活性成分を含み、好ましくは、0.1% ~ 3.0% (W/V) である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記緩衝液は、リン酸塩緩衝液、酢酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、炭酸塩緩衝液、酒石酸塩緩衝液、Tris 緩衝液、ヒスチジン塩から選択され、好ましくは、クエン酸塩緩衝液又はリン酸塩緩衝液であり、より好ましくは、リン酸水素二ナトリウムである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 5】

0.05% ~ 3.0% (W/V) の緩衝液を含み、好ましくは、0.05% ~ 2.0% (W/V) であり、より好ましくは、0.05% ~ 1.0% (W/V) である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記浸透圧調節剤は、マンニトール、乳糖、ショ糖、プロピレングリコール、グリセリンから選択される一つ又は複数であり、好ましくは、プロピレングリコール又はマンニトールである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

50

前記注射液は、0.05%～5.0%(W/V)の浸透圧調節剤を含み、好ましくは、1.0%～3.0%(W/V)であり、より好ましくは、1.0%～2.0%(W/V)であることを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記pH調節剤は、塩酸、水酸化ナトリウムから選択される一つ又は複数である、ことを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～3.0%(W/V)の緩衝液と、0.5%～5.0%(W/V)の浸透圧調節剤と、適量のpH調節剤とを含み、好ましくは、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～2.0%(W/V)の緩衝液と、1.0%～3.0%(W/V)の浸透圧調節剤と、適量のpH調節剤とを含み、

10

より好ましくは、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～1.0%(W/V)の緩衝液と、1.0%～2.0%(W/V)の浸透圧調節剤と、適量のpH調節剤とを含み、

さらに好ましくは、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～1.0%(W/V)のリン酸水素二ナトリウム及び/又は水酸化ナトリウムと、1.0%～2.0%(W/V)のプロピレングリコールと、適量のpH調節剤とを含む、ことを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項10】

20

活性成分と緩衝液との重量比は、1:0.01～10であり、好ましくは、1:0.02～1であり、より好ましくは、1:0.02～0.5であることを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

活性成分と浸透圧調節剤との重量比は、1:0.1～20であり、好ましくは、1:0.4～10であることを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項12】

緩衝液は、リン酸水素二ナトリウムと、水酸化ナトリウムとを含み、リン酸水素二ナトリウムと水酸化ナトリウムとの重量比は、1:0～3.0であり、好ましくは、1:0.10～2.5であり、より好ましくは、1:0.13～1.5であり、さらに好ましくは、1:0.13～1.2であることを特徴とする請求項9に記載の医薬組成物。

30

【請求項13】

緩衝液と浸透圧調節剤との重量比は、1:5～80であり、好ましくは、1:5～60であり、より好ましくは、1:15～40であり、さらに好ましくは、1:15～25であることを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項14】

医薬組成物におけるpH範囲は、6.5から9.0であり、好ましくは、7.0から8.5であり、より好ましくは、7.0～8.0であることを特徴とする請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項15】

40

防腐剤をさらに含み、前記防腐剤は、m-クレゾール、フェノール、フェニルカルピノール、フェニルエタノール、パラヒドロキシ安息香酸エステル、ヒドロキシ安息香酸エステル、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノキシエタノール及びメチルパラベンから選択される一つ又は複数である、ことを特徴とする請求項1～14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

請求項1～15に記載の医薬組成物を製造する方法であって、緩衝液と浸透圧調節剤を注射用水に溶解させ、活性成分を上記薬液に溶解させ、攪拌し溶解させ、pH調節剤を加え、定容し、濾過し、分注する、ことを特徴とする方法。

【請求項17】

50

請求項 1 ~ 15 に記載の医薬組成物の、インスリン非依存性糖尿病、インスリン依存性糖尿病、肥満症、インスリン抵抗性又は脂質代謝異常を治療するための薬物の製造における応用であって、好ましくは、前記インスリン非依存性糖尿病は、I I 型糖尿病である、応用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物製剤分野に関する。具体的には、本発明は、安定した G L P - 1 / G I P 受容体アゴニスト医薬組成物、製造方法及びその応用に関する。

【背景技術】

【0002】

過去 50 年間、世界中の糖尿病の罹患率は上昇し続け、2050 年までに罹患者数は 7 億人に達する見込みである。わが国の糖尿病罹患率は 11.2% に達し、罹患者数は約 1.3 億であり、現在では、糖尿病患者数が最も多い国であり、すでに重大な公衆衛生問題の一つとなっており、患者、家庭と社会に巨大な生理、心理と経済的負担をもたらしている。2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) は、糖尿病発症者の 90% 以上を占め、その主な病理生理学的特徴は、インスリンによるグルコース代謝調節制御能力が低下し (即ち、インスリン抵抗性)、膵島細胞の機能不全によるインスリン分泌の減少を伴うことである。

【0003】

T2DM 薬物治療は、主に、経口血糖降下剤、G L P - 1 受容体アゴニスト (G L P - 1 R A s) 及びインスリン/インスリン類似体という三種類に分けられる。経口血糖降下剤は、主にインスリン分泌促進剤 (スルホニルウレア系、非スルホニルウレア系)、インスリン増感剤 (メトホルミン、チアゾリジンジオン系) などを含む。臨床治療において、メトホルミンを優先的に選択し、それは、強い血糖降下効果を有し、低血糖リスクも少ないとともに、体重降下の優位性がある。血糖コントロールが悪い場合、二剤併用又は三剤併用による治療を行い、インスリン分泌促進剤、ジペプチジルペプチダーゼ - 4 (D P P - 4) 阻害剤、G L P - 1 R A s などを用いる。明らかに肥満の T2DM 患者に対して、代謝手術を行い、明らかに体重を下げるとともに、糖尿病の病状を緩和ひいては逆転させることができる。代謝手術後、腸管ホルモンは明らかに変化し、インクレチン分泌作用の強化により、体重軽減、血糖降下などの代謝効果を実現する。インクレチン分泌効果は、健康な人々が食事をした後にインスリン分泌が増加する主な原因の一つであり、ここで、重要な役割を果たす二つの腸管ホルモンはそれぞれ G L P - 1 と G I P である。

【0004】

T2DM 患者が食事をした後、体内の G L P - 1 分泌が減少させるが、受容体と結合した後、インスリン分泌促進作用は健康な人々と似ている。人体内の G L P - 1 は、D P P - 4 によって急速に分解されるため、半減期が非常に短い。このメカニズムに対する薬物研究開発において、人体の内因性 G L P - 1 に対して構造改造を行うことで、人体においてより長い半減期を有させて作用を発揮する。ここ数十年、G L P - 1 R A s 薬物の研究開発が急速に進み、その顕著な血糖降下効果のほか、明らかな体重降下の優位性もあり、プラセボ群に比べて主な心血管事象のリスク及び全死因死亡率を明らかに下げることができている。糖尿病の治療に用いられるほか、過体重で肥満している非糖尿病患者の治療用にも開発されている。G L P 1 - R A s のうち、デュラグルチド及びセマグルチドの効果は、顕著であり、ここで、デュラグルチドは、2019 年に中国で発売されており、その血糖降下と体重軽減の効果は、リラグルチドよりも明かに優れている。セマグルチドの血糖降下、体重軽減効果はいずれもデュラグルチドよりも優れており、安全性の点では、デュラグルチドと似ている。

【0005】

長時間の高濃度 G L P - 1 R A s 治療は、良好な血糖降下及び体重軽減効果を保持できるが、重い胃腸副反応、例えば、吐き気、嘔吐などは、G L P - 1 R A s の最大用量の使

10

20

30

40

50

用を制限して、その潜在的な最大治療効果を達成できないため、GLP-1RAのT2DMに対する治療効果は、胃腸代謝手術とは依然として大きな差がある。現在では、GLP-1RA作用メカニズムを基礎とした多標的薬物開発ポリシーが提出されており、ここで、別のインクレチン効果を有するGIPは、一つの重要な研究標的である。GIPについて、T2DM患者の体内高血糖濃度の場合、その血糖降下作用がひどく損なわれるが、血糖濃度が正常レベルに回復した後、そのインスリン分泌促進作用が迅速に回復できる。そして、GIPは、異常な脂肪代謝を調節し、各組織間の異常な脂肪蓄積を減少させることによって、インスリン感受性を改善するとともに、GLP-1と協同して中枢神経系に作用して食物摂取を減少させることができる。GIPは、抗腫瘍薬シスプラチンによる吐き気、嘔吐などの胃腸反応を明かに減少させることもでき、GLP-1RAの耐性を増加させることで治療効果をさらに向上させる可能性がある。

10

【0006】

本発明の活性成分は、当社が研究開発した新世代のGIP/GLP-1二重受容体アゴニストであり、GIP受容体に対して極めて強いアゴニスト活性を有し、GLP-1受容体に対しても強いアゴニスト活性を有し、その二重受容体アゴニスト活性は、2型糖尿病(T2DM)の治療に用いる予定である。動物の薬効学的実験結果によると、本発明は、単回投与後、db/db糖尿病マウスのランダム血糖を顕著に下げ、インスリン分泌を促進し、摂食量を減少させることができ、一定の体重降下作用を有し、同じ用量で本発明の医薬組成物の作用効果がセマグルチドよりも優れていることが明かである。3日毎に一回で長期間連続投与することにより、db/db糖尿病マウスの血糖、体重及び肝重量を用量依存的に下げることができ、連続投与試験において、DIOマウスの体重を用量依存的に下げ、摂食量を減少し、肝重量を下げる事ができ、DIO(Diet-Induced Obesity、食餌誘発性肥満)マウスの血漿トリグリセリド、低密度リポタンパクコレステロール及び総コレステロールレベルを明かに下げ、DIOマウスの脂質代謝異常状態を改善することもでき、同じ用量での脂肪降下、体重降下効果は、セマグルチドよりも優れている。これから分かるように、本発明の活性成分は、良好な血糖降下効果を有し、且つ脂肪降下、体重降下の効果を果たすことができ、良好な開発の見込みを有する。

20

【0007】

本発明における活性成分は、ポリペプチドであり、複数のアミノ酸がペプチド結合で連結されて形成した化合物である。原料薬の破壊実験結果によると、酸、アルカリ、酸化と高温条件下でいずれも明らかな分解が起こることが明かであり、原料薬の影響要素実験結果によると、原料薬は、高温、光照射条件下でそのポリマーがいずれも増やすことが明かである。該活性成分の特殊性のため、活性成分の安定性が悪くなり、この場合、安定した、高品質の、産業化生産可能なGLP-1/GIP受容体アゴニストの医薬組成物を得ることは、研究者にとって依然として巨大な挑戦である。

30

【発明の概要】

【0008】

本発明の目的は、安定したGIP/GLP-1二重受容体アゴニスト医薬組成物を提供することである。

【0009】

40

本発明の目的は、以下の技術案により実現される。

【0010】

本発明の医薬組成物は、活性成分と、緩衝液と、浸透圧調節剤と、pH調節剤とを含み、本発明の活性成分の構造は、

【0016】

好ましくは、前記緩衝液は、リン酸塩緩衝液、酢酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、炭酸塩緩衝液、酒石酸塩緩衝液、Tris緩衝液、ヒスチジン塩から選択され、好ましくは、エン酸塩緩衝液又はリン酸塩緩衝液であり、より好ましくは、リン酸水素二ナトリウムである。

【0017】

好ましくは、前記注射液は、0.05%～3.0%(W/V)の緩衝液を含み、好ましくは、0.05%～2.0%(W/V)であり、より好ましくは、0.05%～1.0%(W/V)である。

【0018】

好ましくは、前記浸透圧調節剤は、マンニトール、乳糖、ショ糖、プロピレングリコール、グリセリンから選択される一つ又は複数であり、好ましくは、プロピレングリコール又はマンニトールである。

10

【0019】

好ましくは、前記注射液は、0.05%～5.0%(W/V)の浸透圧調節剤を含み、好ましくは、1.0%～3.0%(W/V)であり、より好ましくは、1.0%～2.0%(W/V)である。

【0020】

好ましくは、前記pH調節剤は、塩酸、水酸化ナトリウムから選択される一つ又は複数である。

20

【0021】

好ましくは、前記注射液は、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～3.0%(W/V)の緩衝液と、0.5%～5.0%(W/V)の浸透圧調節剤と、適量のpH調節剤とを含む。

【0022】

好ましくは、前記注射液は、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～2.0%(W/V)の緩衝液と、1.0%～3.0%(W/V)の浸透圧調節剤と、適量のpH調節剤とを含む。

【0023】

好ましくは、前記注射液は、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～1.0%(W/V)の緩衝液と、1.0%～2.0%(W/V)の浸透圧調節剤と、適量のpH調節剤とを含む。

30

【0024】

好ましくは、前記注射液は、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～0.1%(W/V)の緩衝液と、1.0%～2.0%(W/V)の浸透圧調節剤と、適量のpH調節剤とを含む。

【0025】

好ましくは、前記注射液は、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～1.0%(W/V)のリン酸水素二ナトリウム及び/又は水酸化ナトリウムと、1.0%～2.0%(W/V)のプロピレングリコールと、適量のpH調節剤とを含む。

40

【0026】

任意選択的に、前記注射液は、防腐剤をさらに含み、前記防腐剤は、m-クレゾール、フェノール、フェニルカルビノール、フェニルエタノール、パラヒドロキシ安息香酸エステル、ヒドロキシ安息香酸エステル、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノキシエタノール、メチルパラベンなどから選択され、好ましくは、m-クレゾール、フェノール又はクロロブタノールである。

【0027】

任意選択的に、前記注射液は、0.01%～3%(W/V)の防腐剤を含み、好ましくは、0.05%～1.5%(W/V)の防腐剤を含み、より好ましくは、0.1%～1%(W/V)の防腐剤を含み、さらに好ましくは、0.1%～0.5%(W/V)の防腐剤

50

を含む。

【0028】

好ましくは、前記注射液は、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～1.0%(W/V)のリン酸水素二ナトリウム及び/又は水酸化ナトリウムと、1.0%～2.0%(W/V)のプロピレングリコールと、0.05%～1.5%(W/V)の防腐剤と、適量のpH調節剤とを含む。

【0029】

好ましくは、前記注射液は、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～1.0%(W/V)のリン酸水素二ナトリウム及び/又は水酸化ナトリウムと、1.0%～2.0%(W/V)のプロピレングリコールと、0.1%～1%(W/V)の防腐剤と、適量のpH調節剤とを含む。

10

【0030】

好ましくは、前記注射液は、0.1%～3.0%(W/V)の活性成分と、0.05%～1.0%(W/V)のリン酸水素二ナトリウム及び/又は水酸化ナトリウムと、1.0%～2.0%(W/V)のプロピレングリコールと、0.1%～0.5%(W/V)の防腐剤と、適量のpH調節剤とを含む。

【0031】

好ましくは、前記活性成分と緩衝液との重量比は、1:0.01～10であり、好ましくは、1:0.02～1であり、より好ましくは、1:0.02～0.5である。

【0032】

好ましくは、前記活性成分と浸透圧調節剤との重量比は、1:0.1～20であり、好ましくは、1:0.4～10である。

20

【0033】

好ましくは、緩衝液リン酸水素二ナトリウムと水酸化ナトリウムとの総量比は、1:0～3.0であり、好ましくは、1:0.10～2.5であり、より好ましくは、1:0.13～1.5であり、さらに好ましくは、1:0.13～1.2である。

【0034】

好ましくは、緩衝液と浸透圧調節剤との重量比は、1:5～80であり、好ましくは、1:5～60であり、より好ましくは、1:15～40であり、さらに好ましくは、1:15～25である。

30

【0035】

好ましくは、前記医薬組成物におけるpH範囲は、6.5から9.0であり、好ましくは、7.0から8.5であり、より好ましくは、7.0～8.0である。

【0036】

好ましくは、前記医薬組成物の用量体積は、0.5ml～1mlである。

【0037】

本発明のまた一つの目的は、前記医薬組成物を製造する方法を提供することであり、緩衝液と浸透圧調節剤を注射用水に溶解させ、活性成分を上記薬液に溶解させ、攪拌し溶解させ、pH調節剤を加え、定容し、濾過し、分注する。

【0038】

好ましくは、注射用水を25℃に降温させる。

40

【0039】

好ましくは、医薬組成物の製造において、滅菌濾過、分注、カプセル封入が行われる。

【0040】

好ましくは、充填プロセスは、窒素ガス保護下で完了される。

【0041】

好ましくは、前記の医薬組成物は、プレフィルドシリンジを採用して分注される。

【0042】

好ましくは、前記の医薬組成物は、カードボトルを採用して分注される。

【0043】

50

好ましくは、前記の医薬組成物は、ペニシリンボトルを採用して分注される。

【0044】

本発明のまた一つの目的は、医薬組成物の、インスリン非依存性糖尿病、インスリン依存性糖尿病、肥満症、インスリン抵抗性又は脂質代謝異常を治療するための薬物の製造における用途を提供することであり、好ましくは、前記インスリン非依存性糖尿病は、II型糖尿病である。

【0045】

本発明の医薬組成物は、メトホルミン、チアゾリジンジオン系、スルホニル尿素系、ジペプチジルペプチダーゼ阻害剤及びナトリウムグルコース共輸送体から選択される一つ又は複数の試薬と同時に、別々に又は相次いで組み合わせ使用することができる。

10

【0046】

薬物は、他の化学工業製品と異なり、ごく微量の不純物成分であっても、臨床薬品使用の安全性、有効性、品質の制御可能性などの点にリスクをもたらす可能性がある。本発明は、処方における成分と各成分の割合を制御することで、他の補助材料を加えることなく、安定性が良い医薬組成物を得ることができ、関連物質の含有量を効果的に制御し、特定不純物の含有量を明かに下げ、薬物の毒性を大幅に下げるとともに、薬物の長期放置後の特定不純物の含有量の増やしが遅く、薬物の安全性を向上させる。さらに、窒素ガスで充填を保護することで、製剤の安定性を向上させる。

【発明を実施するための形態】

【0047】

理解すべきこととして、当業者は、ここに開示される内容に基づき、本発明の精神と範囲を逸脱することなく、本発明に様々な修正と改良を加えることができる。これらはすべて本出願の特許請求の範囲で定義される特許保護の範囲内に含まれるべきである。なお、理解すべきこととして、ここで提供される実施例は、本発明の目的を説明するためのものに過ぎず、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

20

【0048】

実施例1、

【表1】

成分	使用量
活性成分	0.2g、1.0g、2.0g、3.0g、4.0g
リン酸水素二ナトリウム ¹	0.071g
プロピレングリコール	1.5g
水酸化ナトリウム ²	0.01g
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
注射用水	100ml まで加えた

30

注1：5 mMリン酸水素二ナトリウム溶液を使用した。

注2：100 g/L水酸化ナトリウム溶液を使用した。

40

【0049】

注射用水は、25℃に降温させ、使用に備えた。処方量のリン酸水素二ナトリウム0.071gを秤量して90mlの注射用水に溶解させ、攪拌し溶解させ、そして100g/L水酸化ナトリウム溶液0.1mlを加え、均一に攪拌し（活性成分0.2gが加えられず）、処方量のプロピレングリコール1.5gを秤量し、均一に攪拌し、処方量の本発

50

明の活性成分を秤量し、ゆっくりと攪拌しそれを溶解させ、水酸化ナトリウム又は塩酸溶液で薬液のpHを7.5～8.0に調節し、注射用水を採用して上記薬液を100mlに定容し、最後に薬液を0.22μmのマイクロポラスフィルタで濾過し、プレフィルドシリンジボトルに分注し、窒素ガスを充填した後、プラグを押し込んだ。試料をそれぞれ25 ± 2 / 60%RH ± 5%RH及び40 の条件下に置き、その安定性を考察し、考察指標が外観、関連物質であり、結果は、下記表に示された。

【0050】

【表2】

活性成分	条件	時間	外観	総不純物 (%)
0.2g	25°C±2°C/ 60%RH ±5%RH	0d	無色透明な液体	2.5
		6M	無色透明な液体	7.0
1.0g		0d	無色透明な液体	2.6
		6M	無色透明な液体	7.3
2.0g		0d	無色透明な液体	2.6
		6M	無色透明な液体	7.3
3.0g		0d	無色透明な液体	2.5
		6M	無色透明な液体	7.2
4.0g		0d	無色透明な液体	2.6
		6M	無色透明な液体	7.3
0.2g	40°C	0d	無色透明な液体	2.5
		14d	無色透明な液体	4.6
1.0g		0d	無色透明な液体	2.6
		14d	無色透明な液体	5.0
2.0g		0d	無色透明な液体	2.6
		14d	無色透明な液体	5.0
3.0g		0d	無色透明な液体	2.4
		14d	無色透明な液体	5.1
4.0g	0d	無色透明な液体	2.5	
	14d	無色透明な液体	5.3	

10

20

30

40

50

【0051】

実施例2、

【表 3】

成分	使用量
活性成分	2.0g
リン酸水素二ナトリウム ¹	0.071g
水酸化ナトリウム ²	0.01g
プロピレングリコール	1.5g
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
注射用水	100ml まで加えた

10

注1：5 mMリン酸水素二ナトリウム溶液を使用した。

注2：100 g/L水酸化ナトリウム溶液を使用した。

【0052】

注射用水は、25 に降温させ、使用に備えた。処方量のリン酸水素二ナトリウム 0.071 g を秤量して 90 ml の注射用水に溶解させ、攪拌し溶解させ、そして 100 g/L 水酸化ナトリウム溶液 0.1 ml を加え、均一に攪拌し、処方量のプロピレングリコール 1.5 g を秤量し、均一に攪拌し、処方量の本発明の活性成分 2.0 g を秤量し、ゆっくりと攪拌しそれを溶解させ、水酸化ナトリウム又は塩酸溶液で薬液の pH をそれぞれ 6.5、7.0、7.5、7.8、8.0、8.5 に調節し、注射用水を採用して上記薬液をそれぞれ 100 ml に定容し、最後に薬液を 0.22 μm のマイクロポラスフィルタで濾過し、プレフィルドシリンジボトルに分注し、窒素ガスを充填した後、プラグを押し込んだ。試料を 25 ± 2 / 60% RH ± 5% RH の条件下に置き、その安定性を考察し、考察指標が外観、関連物質であり、結果は、下記表に示された。

20

【0053】

30

【表 4】

pH	条件	時間	外観	総不純物 (%)
6.5	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	0d	無色透明な液体	2.2
		1M	透明なゲル状物が析出した	/
7.0		0d	無色透明な液体	2.2
		1M	無色透明な液体	2.5
7.5		0d	無色透明な液体	2.2
		1M	無色透明な液体	2.9
7.8		0d	無色透明な液体	2.2
		1M	無色透明な液体	3.0
8.0		0d	無色透明な液体	2.1
		1M	無色透明な液体	3.1
8.5	0d	無色透明な液体	2.1	
	1M	無色透明な液体	3.6	

40

【0054】

実施例 3、

50

【表 5】

成分	使用量
活性成分	2.0g
リン酸水素二ナトリウム ¹	0.071g
水酸化ナトリウム ²	処方量
プロピレングリコール	1.5g
注射用水	90ml まで加えた

10

注1：5 mMリン酸水素二ナトリウム溶液を使用した。

注2：100 g/L水酸化ナトリウム溶液を使用した。

【0055】

注射用水は、25℃に降温させ、使用に備えた。処方量のリン酸水素二ナトリウム0.071gを秤量して90mlの注射用水に溶解させ、攪拌し溶解させ、そして処方量の100g/L水酸化ナトリウム溶液を加え、均一に攪拌し、処方量のプロピレングリコール1.5gを秤量し、均一に攪拌し、溶液のpH値を測定し、処方量の本発明の活性成分2.0gを秤量し、ゆっくりと加え、45min攪拌した後、活性成分の溶解現象を観察し、溶液のpH値を測定し、試料を25℃±2℃/60%RH±5%RH、5℃±3℃、40℃、光照射条件下に置き、その安定性を考察し、その不純物成分に対して分析研究を行い、異なる緩衝液濃度による不純物成分への影響を考察し、医薬組成物の選別に研究構想を提供し、研究結果は、下記表に示された。

20

【0056】

30

40

50

【表 6】

100g/L 水酸化ナトリウムの添加量	活性成分添加前の pH	活性成分添加後の pH	溶解現象	考察条件	時間	関連物質 (%)		
						RRT1.06	RRT1.14	総不純物
0.8ml	12.0	6.8	無色透明な液体であり、完全に溶解した	0d		0.20	0.02	2.1
				25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	1M	0.24	0.28	4.4
				5±3°C	1M	0.25	0.30	4.5
				40°C	1M	0.31	0.58	6.7
				光照射	15d	0.30	0.70	7.5
0.3ml	11.7	6.6	無色透明な液体であり、完全に溶解した	0d		0.18	0.02	2.0
				25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	1M	0.23	0.25	4.3
				5±3°C	1M	0.22	0.35	4.3
				40°C	1M	0.29	0.59	6.6
				光照射	15d	0.33	0.65	7.3
0.1ml	10.8	5.7	無色透明な液体であり、完全に溶解した	0d		0.20	検出されていない	2.0
				25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	1M	0.22	0.25	4.3
				5±3°C	1M	0.22	0.35	4.2
				40°C	1M	0.28	0.55	6.5
				光照射	15d	0.38	0.65	7.2
0.08ml	10.3	/	灰白色の溶液であり、完全に溶解していなかった	0d		0.23	0.45	9.0

【 0 0 5 7 】

実施例 4、

10

20

30

40

50

【表 7】

成分	使用量
活性成分	2.0g
リン酸水素二ナトリウム	処方量
水酸化ナトリウム ¹	0.01g
プロピレングリコール	1.5g
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
注射用水	100ml まで加えた

注1：100 g/L水酸化ナトリウム溶液を使用した。

【0058】

注射用水は、25℃に降温させ、使用に備えた。処方量のリン酸水素二ナトリウムを秤量して90 mlの注射用水に溶解させ、攪拌し溶解させ、そして100 g/L水酸化ナトリウム溶液0.1 mlを加え、均一に攪拌し、処方量のプロピレングリコール1.5 gを秤量し、均一に攪拌し、処方量の本発明の活性成分2.0 gを秤量し、ゆっくりと攪拌しそれを溶解させ、水酸化ナトリウム又は塩酸溶液で薬液のpHをそれぞれ7.5~8.0に調節し、注射用水を採用して上記薬液を100 mlに定容し、最後に薬液を0.22 μmのマイクロポラスフィルタで濾過し、プレフィルド注射剤ボトルに分注し、窒素ガスを充填した後、プラグを押し込んだ。試料を25 ± 2 / 60% RH ± 5% RH又は40%の条件下に置き、その安定性を考察し、考察指標が外観、関連物質であり、結果は、下記表に示された。

【0059】

10

20

30

40

50

【表 8】

リン酸水素二ナトリウム濃度	条件	時間	外観	総不純物 (%)	
4mM	25°C±2°C/ 60%RH ±5%RH	0d	無色透明な液体	2.7	
		1M	無色透明な液体	3.8	
5mM		0d	無色透明な液体	2.7	
		1M	無色透明な液体	3.5	
6mM		0d	無色透明な液体	2.7	
		1M	無色透明な液体	3.6	
7mM		0d	無色透明な液体	2.0	
		1M	無色透明な液体	3.6	
8mM		0d	無色透明な液体	2.1	
		1M	無色透明な液体	3.6	
11mM		0d	無色透明な液体	2.1	
		1M	無色透明な液体	3.7	
4mM		40°C	0d	無色透明な液体	2.7
			14d	無色透明な液体	4.1
5mM	0d		無色透明な液体	2.7	
	14d		無色透明な液体	3.8	
6mM	0d		無色透明な液体	2.7	
	14d		無色透明な液体	4.1	
7mM	0d		無色透明な液体	2.0	
	1M		無色透明な液体	4.4	
8mM	0d		無色透明な液体	2.1	
	1M		無色透明な液体	4.3	
11mM	0d		無色透明な液体	2.1	
	14d		無色透明な液体	4.5	

10

20

30

【 0 0 6 0 】

実施例 5、

40

50

【表 9】

成分	使用量
活性成分	2.0g
リン酸水素二ナトリウム ¹	0.071g
水酸化ナトリウム ²	0.01g
浸透圧調節剤	処方量
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
注射用水	100ml まで加えた

注1：5 mMリン酸水素二ナトリウム溶液を使用した。

注2：100 g/L水酸化ナトリウム溶液を使用した。

10

【0061】

注射用水は、25℃に降温させ、使用に備えた。処方量のリン酸水素二ナトリウム0.071gを秤量して90mlの注射用水に溶解させ、攪拌し溶解させ、そして100g/L水酸化ナトリウム溶液0.1mlを加え、均一に攪拌し、処方量の浸透圧調節剤を秤量し、均一に攪拌し、処方量の本発明の活性成分2.0gを秤量し、ゆっくりと攪拌しそれを溶解させ、水酸化ナトリウム又は塩酸溶液で薬液のpHをそれぞれ7.5~8.0に調節し、注射用水を採用して上記薬液を100mlに定容し、最後に薬液を0.22µmのマイクロポラスフィルタで濾過し、プレフィルド注射剤ボトルに分注し、窒素ガスを充填した後、プラグを押し込んだ。試料を25℃±2℃/60%RH±5%RHの条件下に置き、その安定性を考察し、考察指標が外観、関連物質であり、結果は、下記表に示された。

20

【0062】

【表10】

浸透圧調節剤	条件	時間	外観	総不純物 (%)
プロピレングリコール 1.5g	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	0d	無色透明な液体	2.6
		1M	無色透明な液体	3.4
マンニトール 4.64g		0d	無色透明な液体	2.7
		1M	無色透明な液体	3.7
グリセリン 3.6g		0d	無色透明な液体	4.2
		1M	無色透明な液体	5.8
乳糖 9.5g		0d	無色透明な液体	4.4
		1M	無色透明な液体	5.6
ショ糖 9.0g	0d	無色透明な液体	4.2	
	1M	無色透明な液体	5.8	

40

【0063】

実施例 6、

50

【表 1 1】

成分	使用量
活性成分	2.0g
リン酸水素二ナトリウム	処方量
水酸化ナトリウム ¹	0.01g
プロピレングリコール	処方量
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
注射用水	100ml まで加えた

注1：100 g/L水酸化ナトリウム溶液を使用した。

【0064】

注射用水は、25℃に降温させ、使用に備えた。処方量のリン酸水素二ナトリウムを秤量して90 mlの注射用水に溶解させ、攪拌し溶解させ、そして100 g/L水酸化ナトリウム溶液0.1 mlを加え、均一に攪拌し、処方量のプロピレングリコールを秤量し、均一に攪拌し、処方量の本発明の活性成分2.0 gを秤量し、ゆっくりと攪拌しそれを溶解させ、水酸化ナトリウム又は塩酸溶液で薬液のpHをそれぞれ7.5～8.0に調節し、注射用水を採用して上記薬液を100 mlに定容し、最後に薬液を0.22 μmのマイクロポーラスフィルタで濾過し、プレフィルド注射剤に分注し、プラグを押し込んだ。試料を25 ± 2 / 60% RH ± 5% RH、5 ± 3、40、光照射、低温サイクル条件下に置き、その安定性を考察し、考察指標が外観、関連物質であり、結果は、下記表に示された。

【0065】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

リン酸水素二ナトリウム： プロピレングリコール (W/V%)	条件		外観	総不純物 (%)
1:15	0d		無色透明な液体	2.1
	25°C±2°C /60%RH±5%RH	1M	無色透明な液体	4.4
	5°C±3°C	1M	無色透明な液体	4.2
	40°C	7d	無色透明な液体	4.5
	光照射	15d	無色透明な液体	5.4
	低温サイクル	2回	無色透明な液体	4.3
1:20	0d		無色透明な液体	2.0
	25°C±2°C /60%RH±5%RH	1M	無色透明な液体	4.3
	5°C±3°C	1M	無色透明な液体	4.2
	40°C	7d	無色透明な液体	4.7
	光照射	15d	無色透明な液体	5.5
	低温サイクル	3回	無色透明な液体	4.5
1:25	0d		無色透明な液体	2.0
	25°C±2°C /60%RH±5%RH	1M	無色透明な液体	4.0
	5°C±3°C	1M	無色透明な液体	4.2
	40°C	7d	無色透明な液体	4.8
	光照射	15d	無色透明な液体	5.6
	低温サイクル	3回	無色透明な液体	4.6
1:40	0d		無色透明な液体	2.0
	25°C±2°C /60%RH±5%RH	1M	無色透明な液体	4.0
	5°C±3°C	1M	無色透明な液体	4.4
	40°C	7d	無色透明な液体	4.7
	光照射	15d	無色透明な液体	5.5
	低温サイクル	3回	無色透明な液体	4.7
1:80	0d		無色透明な液体	
	25°C±2°C /60%RH±5%RH	1M	白色のゲル状物が析出した	未検出
	5°C±3°C	1M	白色のゲル状物が析出した	未検出
	40°C	7d	無色透明な液体	5.9
	光照射	15d	無色透明な液体	7.0
	低温サイクル	3回	無色透明な液体	5.8

10

20

30

40

【0066】

試験例 1 溶血試験

1. 被験物：

試験品：実施例 1 で製造された注射液（活性成分 2.0 g）、

1.2 溶媒：塩化ナトリウム注射液。

【0067】

2. 実験方法：

異なる容量（0.5～0.1 mL）の試験品と異なる容量（2.0～2.4 mL）の塩化ナトリウム注射液を、2.5 mL の 2% ウサギ赤血球懸濁液があるガラス試験管にそれ

50

それ加えるとともに、塩化ナトリウム注射液と滅菌注射用水をそれぞれ陰性対照品と陽性対照品とし、各試験管の総体積が5.0 mLであり、電熱恒温ボックス（設定温度が37）において3時間インキュベートし、赤血球の溶解と凝集状況を観察した。

【0068】

0.5～0.1 mLの試験品と陰性対照品を含有する試験管において、赤血球が管底に沈み、上層溶液が無色透明であり、振盪後の管底の赤血球が均一に分散し、溶血と凝集がないことが見られ、滅菌注射用水陽性対照管において、一部の赤血球が管底に沈み、上層溶液が透明赤色を呈し、振盪後の管底の赤血球が均一に分散し、部分的に溶血し、凝集がないことが見られた。

【0069】

該試験条件下で、標識濃度が20 mg/mLの本発明の医薬組成物注射液は、0.1～0.5 mLの試験系でウサギ赤血球の溶血が見られず、赤血球凝集を起こさなかった。

【0070】

試験例2、皮下刺激性の研究

1. 被験物：

試験品：実施例1で製造された注射液（活性成分2.0 g）、

【0071】

2. 実験方法：

試験においてニュージーランドウサギを選択し、同体左右自己対照法を用いて、ニュージーランドウサギに計4回皮下注射投与した後、局所皮下投与による刺激反応の状況を試験した期間では、すべての動物には、局所投与の観察で本発明の医薬組成物注射液に関連する異常は見られなかった。

【0072】

試験例3、2型糖尿病db/dbマウスに本出願の医薬組成物が単回皮下注射された後の治療作用の研究

1. 被験物：

試験品：実施例1で製造された注射液（活性成分2.0 g）、

2. 実験方法

単回投与後に2型糖尿病db/dbマウスの血糖、血清インスリンレベル、体重及び摂食量に対する影響を観察するとともに、単回投与後の薬効維持時間を観察した。実験結果によると、本医薬組成物は、1、3、10 nmol/kgの用量で、単回皮下注射後にdb/dbマウスのランダム血糖を明らかに下げることができ、良好な用量効果関係を呈し、用量が3 nmol/kgである場合、明らかなランダム血糖降下作用を示すことができることが明かである。本医薬組成物の単回皮下注射後の血糖降下作用維持時間は、用量に関連し、1 nmol/kgの場合、ランダム血糖降下作用は1日間維持でき、3 nmol/kgと10 nmol/kgの場合、2～3日間維持できた。

【0073】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

本発明の医薬組成物の単回投与後の d b / d b マウスのランダム血糖降下率への影響

群別 用量(nmol/kg)	Vehicle				本発明の医薬組成物			
	-	1	3	10	-	1	3	10
時間	血糖降下率 (Mean)							
投与前	-	-	-	-	-	-	-	-
1 h	5.30	12.27	35.84 ^{***}	38.65 ^{***}				
2 h	-12.99	6.57	27.78 ^{**}	39.07 ^{***}				
4 h	5.53	10.00	27.24	43.05 ^{***}				10
6 h	-12.54	23.30 [*]	33.84 ^{**}	43.32 ^{***}				
8 h	10.19	26.40	28.30	51.93 ^{***}				
24 h	-13.98	-2.62	19.21 ^{**}	26.70 ^{***}				
32 h	-18.47	-8.84	21.55 ^{***}	36.97 ^{***}				
48 h	4.73	1.89	12.84	23.67				
72 h	10.57	-7.02	2.00	9.05				
96 h	4.96	-14.42	4.92	-6.30				
120 h	-0.19	-22.01	9.46	1.25				
144 h	-18.18	-38.41	-3.38	2.58				20

群間血糖降下率について、Two-way ANOVAにおけるDunnett's multiple comparisons testで差異分析を行った。溶媒群に比べて、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ である。

【0074】

なお、Mouse Insulin ELISA Kitを採用して各群の d b / d b マウスの投与後 2 h での血清インスリン含有量を測定した。結果によると、d b / d b マウスに 1、3、10 nmol / kg の本医薬組成物を単回皮下注射した後、溶媒群に比べて、各用量群のマウス血清インスリンレベルがいずれも顕著に上昇し、良好な用量効果関係を示すとともに、血清インスリンの上昇と血糖降下にも正の相関がある。

【0075】

【表 1 4】

本発明の医薬組成物 4 の単回投与 2 時間後の d b / d b マウス血清インスリンへの影響

群別	動物数	インスリン (μU/mL)	増加率 (%)
溶媒群	16	1838.86 ± 359.90	0.00
本発明の医薬組成物、1 nmol/kg	16	5,170.54 ± 1,103.22 [*]	181.18
本発明の医薬組成物、3 nmol/kg	16	7,131.29 ± 1,178.14 ^{**}	287.81
本発明の医薬組成物、10 nmol/kg	16	8,093.32 ± 1,490.42 ^{***}	340.13

群間血清インスリンについて、One-way ANOVAにおけるFisher's LSD testで差異分析を行った。溶媒群に比べて、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ である

【0076】

試験例 4、2 型糖尿病 d b / d b マウスに本出願の医薬組成物が長期間皮下注射された後の治療作用の研究

1. 被験物：

試験品：実施例 1 で製造された注射液（活性成分 2.0 g）、

【0077】

2. 実験方法：

2型糖尿病 db/db マウスに3日毎に一回投与する方式で9回連続投与し、試験終了後 (d26)、1、3、10 nmol/kg 群の db/db マウスの肝臓重量は、それぞれ 2.313 ± 0.113 g、 2.267 ± 0.108 g 及び 1.993 ± 0.104 g であり、Vehicle 群に比べていずれも顕著に低下し ($p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.001$)、脾臓の重量は、Vehicle 群と比較して、統計学的差異がなかった ($p > 0.05$)。

【0078】

以上をまとめると、本医薬組成物を、3日毎に一回投与する方式で長期間連続して複数回投与すると、2型糖尿病 db/db マウスの体重を用量依存的に下げ、肝重量を下げることができ、用量が3と10 nmol/kg である場合、ランダム血糖降下作用は、明かである。

10

【0079】

試験例5、カニクイザルに本出願の医薬組成物が単回皮下又は静脈内注射される場合の薬物動態研究

1. 被験物：

実施例3で製造された注射液、

【0080】

2. 実験方法：

静脈群、低用量皮下注射群、中用量皮下注射群及び高用量皮下注射群の4つの群について、各群の投与用量は、それぞれ0.1、0.03、0.1、0.3 mg/kg であり、いずれも単回投与である。

20

【0081】

静脈内注射投与後、本発明の薬物のカニクイザル体内での消失半減期 $t_{1/2}$ が50.7 ~ 51.5 h の間にあり、ゆっくりと消失し、消失率 CL は、0.89 ~ 0.93 mL/h/kg の間にあり、消失量が低く、見かけの分布容積 V_d が66.0 ~ 68.1 mL/kg の間にあり、主に血漿中に分布し、単回皮下注射投与後、本発明の薬物のカニクイザル体内での血漿濃度ピーク到達時間 T_{max} は、13.3 ~ 18.0 h であり、血漿消失半減期 $T_{1/2}$ は、48.9 ~ 65.4 h の間にあり、ゆっくりと消失し、本発明の薬物の異なる性別の動物体内での曝露量 (AUC_{last}) は、統計学的差異がなかった ($P > 0.05$)。0.02 ~ 0.2 mg/kg の用量範囲内に、動物の血漿における本医薬組成物の曝露量 (AUC_{last}) は、用量の増加に伴って増大し、且つ曝露量の増加割合は用量の増加割合に近かった。

30

40

50

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/071277
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K38/22(2006.01);A61K 9/08(2006.01);A61K 9/00(2006.01);A61P3/10(2006.01);A61P3/04(2006.01);A61P5/50(2006.01); 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) CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, DWPI, VEN, CJFD, CNKI, PUBMED, ELSVIER, 万方, WANFANG, 百度学术搜索BAIDU SCHOLAR Search, Genbank, 中国专利生物序列检索系统, China Patents Biological Sequence Search System: 双重激动剂, 糖尿病, 缓冲液, 渗透压调节剂, pH调节剂, 防腐剂, Dual agonist, diabetes, buffer, osmotic pressure regulator, pH regulator, preservative, GLP-1, GIP, 对序列YXEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPSK的序列检索, search for sequence YXEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPSK		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021093883 A1 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 20 May 2021 (2021-05-20) see abstract, and description, pp. 13 and 16, and claim 1	1-3, 16-17
Y	WO 2021093883 A1 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 20 May 2021 (2021-05-20) see abstract, and description, pp. 13 and 16, and claim 1	4-15
Y	WO 2009024015 A1 (JIANGSU HANSEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.; ZHONG HUIJUAN; WU YUXIA; LI YURU) 26 February 2009 (2009-02-26) see claims 1-16	4-15
Y	CN 102363633 A (TIANJIN TOWFLY BIOSCIENCE CO.,LTD.) 29 February 2012 (2012-02-29) see claims 4-9	4-15
<input checked="" 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 28 April 2023		Date of mailing of the international search report 08 May 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/071277

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AU 2013205144 A1 (THE INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORP.) 16 May 2013 (2013-05-16) see claims 1-10	1-17
A	CN 111825758 A (SHANGHAI HANSON BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 27 October 2020 (2020-10-27) see claims 1-27	1-17
A	CN 112409460 A (JIANGSU NORMAL UNIVERSITY) 26 February 2021 (2021-02-26) see claims 1-10	1-17
A	WO 2021068251 A1 (SINOPEP-ALLSINO BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 15 April 2021 (2021-04-15) see claims 1-10	1-17
A	LIU, Chunxia et al. "Discovery of a novel GLP-1/GIP dual receptor agonist CY-5 as long-acting hypoglycemic, anti-obesity agent" <i>Bioorganic Chemistry</i> , Vol. 106, 19 November 2020 (2020-11-19), article 104492, see p. 2, figure 1	1-17

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/071277

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021093883	A1	20 May 2021	TW	202120535	A	01 June 2021
WO	2009024015	A1	26 February 2009	TW	200950802	A	16 December 2009
CN	102363633	A	29 February 2012	None			
AU	2013205144	A1	16 May 2013	AU	2013205144	B2	16 July 2015
CN	111825758	A	27 October 2020	None			
CN	112409460	A	26 February 2021	None			
WO	2021068251	A1	15 April 2021	JP	2023500786	A	11 January 2023
				EP	4043480	A1	17 August 2022
				US	2022251163	A1	11 August 2022

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/071277

A. 主题的分类		
A61K38/22(2006.01)i;A61K 9/08(2006.01)i;A61K 9/00(2006.01)i;A61P3/10(2006.01)i;A61P3/04(2006.01)i;A61P5/50(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))		
数据库: CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, DWPI, VEN, CJFD, CNKI, PUBMED, ELSVIER, 万方, 百度学术搜索, Genbank, 中国专利生物序列检索系统 检索词: 双重激动剂, 糖尿病, 缓冲液, 渗透压调节剂, pH调节剂, 防腐剂, Dual agonist, diabetes, buffer, osmotic pressure regulator, pH regulator, preservative ,GLP-1, GIP, 对序列 YXEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPSK的序列检索		
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
X	WO 2021093883 A1 (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2021年5月20日 (2021 - 05 - 20) 参见摘要,说明书第13和16页,权利要求1	1-3, 16-17
Y	WO 2021093883 A1 (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD) 2021年5月20日 (2021 - 05 - 20) 参见摘要,说明书第13和16页,权利要求1	4-15
Y	WO 2009024015 A1 (JIANGSU HANSEN PHARMACEUTICAL;ZHONG HUIJUAN;WU YUXIA;LI YURU;) 2009年2月26日 (2009 - 02 - 26) 参见权利要求1-16	4-15
Y	CN 102363633 A (天津拓飞生物科技有限公司) 2012年2月29日 (2012 - 02 - 29) 参见权利要求4-9	4-15
A	AU 2013205144 A1 (UNIV INDIANA RES & TECH CORP) 2013年5月16日 (2013 - 05 - 16) 参见权利要求1-10	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 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 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “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 2023年4月28日		国际检索报告邮寄日期 2023年5月8日
ISA/CN的名称和邮寄地址 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		受权官员 袁实 电话号码 (+86) 010-62411598

PCT/ISA/210 表(第2页)(2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/071277

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	CN 111825758 A (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2020年10月27日 (2020 - 10 - 27) 参见权利要求1-27	1-17
A	CN 112409460 A (江苏师范大学) 2021年2月26日 (2021 - 02 - 26) 参见权利要求1-10	1-17
A	WO 2021068251 A1 (SINOPEP ALLSINO BIOPHARMACEUTICAL CO LTD等) 2021年4月15日 (2021 - 04 - 15) 参见权利要求1-10	1-17
A	Liu C等. "Discovery of a novel GLP-1/GIP dual receptor agonist CY-5 as long-acting hypoglycemic, anti-obesity agent" Bioorganic Chemistry, 第106卷, 2020年11月19日 (2020 - 11 - 19), 第104492篇, 参见第2页图1	1-17

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/071277

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)
WO	2021093883	A1	2021年5月20日	TW 202120535 A	2021年6月1日
WO	2009024015	A1	2009年2月26日	TW 200950802 A	2009年12月16日
CN	102363633	A	2012年2月29日	无	
AU	2013205144	A1	2013年5月16日	AU 2013205144 B2	2015年7月16日
CN	111825758	A	2020年10月27日	无	
CN	112409460	A	2021年2月26日	无	
WO	2021068251	A1	2021年4月15日	JP 2023500786 A	2023年1月11日
				EP 4043480 A1	2022年8月17日
				US 2022251163 A1	2022年8月11日

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
C 0 7 K	14/605 (2006.01)	C 0 7 K	14/605

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),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,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,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

リエンユンガン エコノミック アンド テクノロジカル ディヴェロップメント ゾーン

(72)発明者

ハン イエン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック アンド テクノロジカル
ディヴェロップメント ゾーン

(72)発明者

ハオ ハオフア

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック アンド テクノロジカル
ディヴェロップメント ゾーン

(72)発明者

ユ ジン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック アンド テクノロジカル
ディヴェロップメント ゾーン

(72)発明者

ソン ヤン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック アンド テクノロジカル
ディヴェロップメント ゾーン

F ターム (参考)

4C076 AA12 BB11 CC21 CC29 DD22Z DD25Z DD26Z DD30Z DD37R DD38
DD38D DD39R DD41Z DD43Z DD45R DD50Z DD51Z DD60Z DD66 DD66D FF14
FF41 FF61 GG41
4C084 AA02 BA01 BA08 BA19 BA23 BA42 DB01 DB35 MA17 MA66
NA03 ZA701 ZA702 ZC331 ZC332 ZC351 ZC352
4H045 AA10 AA30 BA19 BA50 CA40 DA30 EA20 FA10