

(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
2018 年 7 月 5 日 (05.07.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/121702 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 38/26* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/119613

(22) 国际申请日: 2017 年 12 月 29 日 (29.12.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201611253129.9 2016 年 12 月 30 日 (30.12.2016) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 丁欢 (DING, Huan); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 张新华 (ZHANG, Xinhua); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 张婷婷 (ZHANG, Tingting); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, 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: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF GLP-1 ANALOGUE AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种 GLP-1 类似物的药物组合物及其制备方法

(57) Abstract: A pharmaceutical composition of a GLP-1 analogue and a preparation method therefor. Specifically, the present invention relates to a pharmaceutical composition containing a GLP-1 receptor agonist and a salt of N-(8-(2-hydroxyphenylmethyl)amino)octanoic acid (NAC), the pharmaceutical composition having a relatively short disintegration time and an excellent dissolution rate.

(57) 摘要: 一种 GLP-1 类似物的药物组合物及其制备方法。具体而言, 涉及一种含有 GLP-1 受体激动剂和 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸 (NAC) 的盐的药物组合物, 该药物组合物具有较短的崩解时间和优异的溶出度。



WO 2018/121702 A1

一种 GLP-1 类似物的药物组合物及其制备方法

技术领域

5 本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种含有 GLP-1 受体激动剂或其可药用盐的药物组合物。

背景技术

II 型糖尿病已成为严重的全球性健康问题，患病率急速增加，且 80% 患者来自中低收入国家。根据世界糖尿病联盟（IDF）统计，2013 年中国糖尿病患者达 10 9840 万，位居全球第一。在我国患病人群中，以 II 型糖尿病为主，占 90.0% 以上，且多数患者控制不佳。因此，糖尿病的治疗仍面临巨大挑战。肠道内环境的改变，尤其是肠道激素水平及作用的改变在糖尿病发病过程中发挥的作用，越来越受到专家的关注。II 型糖尿病患者发病过程中肠促胰岛素（incretin）水平及功能的改变已成为当下糖尿病治疗的热点话题。因此，以肠促胰岛素为基础的治疗方案 15 成为近年来糖尿病研究领域的热点方向之一，其不同于传统降糖药的独特机理和获益为糖尿病治疗开辟了新的途径。

肠促胰岛素主要由 GLP-1（胰岛血糖素样肽 1）和 GIP（葡萄糖依赖性促胰岛素多肽）组成，而目前基于肠促胰岛素的治疗主要分为两大类即 DPP-4 抑制剂（如西格列汀）和 GLP-1 受体激动剂（如艾塞那肽和利拉鲁肽），而艾塞那肽与 20 利拉鲁肽和西格列汀相比，具有更有效降糖、更明显改善 β 细胞功能的特点。

GLP-1 是一种肠肽类激素，主要由回肠末端、结肠和直肠黏膜 L 细胞分泌，这与现有的吸收促进技术的作用部位也较为匹配。

天然 GLP-1 的半衰期很短，仅为 1~2 min，释放后被二肽基肽酶-4（DPP-4）快速分解而失去促胰岛素分泌活性，不能达到 2 型糖尿病治疗浓度水平。为了适 25 合临床长期应用，可通过两种途径来增加其血浆水平和效能：第一，对 GLP-1 进行结构修饰，使其不易被 DPP-4 快速降解；第二，抑制 DPP-4 活性，从而延缓内源性 GLP-1 的降解。目前临床上基于这两种研发策略的药物包括两类，一类为 DPP-4 抑制剂，一类为 GLP-1 受体激动剂。两类药物均已在我国上市，且开展了一定的临床研究。

30 CN101987868B 公开一种短效 GLP-1 类似物，为人工合成的含有棕榈酸结构的 GLP-1 衍生物，主肽链由 40 个氨基酸组成。具有较高的开发价值，其具有一个结构为 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{-CO-}$ 亲脂性取代基和下述氨基酸序列的 C 端 Lys 的 α 氨基或 ϵ 氨基通过酰胺键的方式连接，

35 His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Glu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys。

WO2003072195 公开了一种含有 GLP-1 类似物和特定递送剂的口服制剂，其中，递送剂可增加药物组合中活性成分溶出和生物利用率。

CN102123697A 公开了一种含有蛋白质、蛋白酶抑制剂和吸收增强剂的药物组合物，其中，通过添加吸收增强剂 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸钠 (SNAC) 或 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)葵酸钠 (SNAD) 或组合以增强蛋白质通过肠粘膜屏障的吸收；同时，Steinert 等人 (*Am J Clin Nutr*, 92: 810-817) 和 CN103260608A 也分别公开了包含 GLP-1 类似物和 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸或其钠盐的药物组合物，以解决组合物中 GLP-1 类似物生物利用率问题。

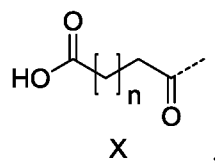
CN104487056A 公开了保护 GLP-1 类似物司美鲁肽和递送剂 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸 (NAC) 的盐的固体组合物, 所述组合物需要具有较长崩解时间, 才能获得较好的溶出度和口服生物利用率。

发明内容

15 本发明提供一种含有活性成分 GLP-1 受体激动剂和 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸(NAC)的盐、乳糖的药物组合物,该药物组合物具有溶出迅速且完全性能,且该药物组合物的制备工艺简单,适合工艺化大生产;同时所述药物组合物在总重量 125~250mg 时具有崩解时间为 2~10 分钟,优选所述崩解时间为 4~8 分钟,实施方案中可以为 4、4.2、4.5、4.8、5、5.3、5.5、5.7、6.0、6.5、7.0、8.0 分钟。

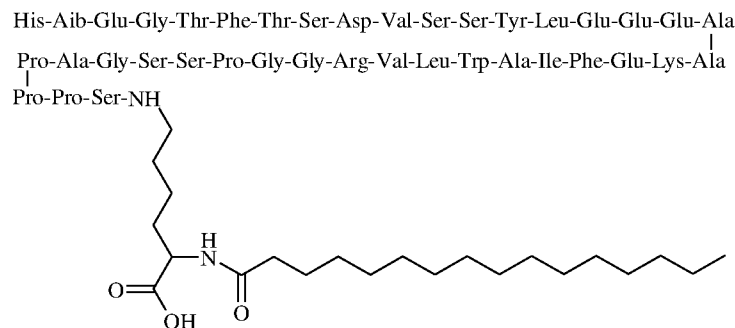
20 本发明所述 GLP-1 受体激动剂是 GLP-1 类似物，任选包含一个取代基。本发明所述 GLP-1 类似物是指被修饰的肽，其中肽的至少一个氨基酸残基被另一个氨基酸残基取代，和/或其中至少一个氨基酸残基从肽上删除，和/或其中至少一个氨基酸残基添加在肽上，和/或其中肽的至少一个氨基酸残基被修饰。氨基酸残基的这种添加或删除可在肽的 N-端和/或 C-端进行。在实施方案中，所述

25 GLP-1 受体激动剂包含一个与肽共价连接的取代基。进一步地，本发明所述取代基包含脂肪酸或脂肪二酸，在一些实施方案中，所述取代基包含 C16、C18 或 C20 脂肪酸或脂肪二酸。在优选实施方案中，所述取代基包含式 X：



其中 n 为 13~19, 例如 n 为 13、14、15、16、17、18、19 或 20。

30 在一些实施方案中，所述 GLP-1 受体激动剂为式 I 所示或其可药用盐，所述式 I 所示肽或其可药用盐可通过 CN101987868 实施例中描述的方法制备，具有如下所示结构：



式 I。

在实施方案中,本发明活性成分 GLP-1 受体激动剂的含量为 0.5~15%,可以为 0.5、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.4、4.6、4.8、5.0、5.2、5.4、5.6、5.8、6.0、6.2、6.4、6.6、6.8、7.0、7.2、7.6、8.0、8.4、8.8、9.0、9.4、9.6、10.0、10.6、11.0、13、14、15%,以药物组合物重量计,优选为 1~5%。在本发明实施方案中,所述活性成分的量至多为(重量)为 10mg,可以为 0.5、1、2、2.5、3、3.5、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10mg。

本发明所述 NAC 盐 (N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸) 可以是结晶的和/或无定形的, 在实施方案中, 所述递送剂包含 NAC 盐的任何水合物, 溶剂合物或无水物形式, 诸如 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸的盐的无水物、一水合物、二水合物、三水合物或三分之一水合物, 以及它们的组合。优选地, 本发明所述递送剂是 NAC 钠 (本文中称为 “SNAC”), 即为 8-(水杨酰氨基)辛酸钠。

在实施方案中，本发明药物组合物中 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸的盐的用量占药物组合物重量的 40~90%，可以为 40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90%，优选为 50~70%。

在实施方案中，本发明所述药物组合物中 SNAC 的用量至多为 400mg，优选至多为 350mg，可以为 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、130、140、150、160、165、170、180、190、200、210、220、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350mg。

在实施方案中，药物组合物中活性成分 GLP-1 受体激动剂或其可药用盐和 NAC 盐之间的重量比为 1:10 或更高，即，当以重量计进行测量时，NAC 盐是活性成分的 10 倍量或更高，可以为 1:30 或更多，或 1:60 或更多，优选地为 1:30，明显提高药物组合物的体内生物利用度。

研究人员发现但药物组合物选用微晶纤维素,所述药物组合物的崩解时间较长,溶出度较差,而与之相对的,选用乳糖,该药物组合物具有较短的崩解时间,较快的溶出速率和溶出度,且具有好的口服生物利用度,在实施方案中所述乳糖

的用量占药物组合物重量的 10~40%，可以为 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40%，优选为 25~35%，以药物组合物重量计。又或者实施方案中，可以选用与乳糖性质相近的水溶性的辅料，如糊精、蔗糖、甘露醇，也能达到上效果。

5 在实施方案中，本发明所述药物组合物还包含其它药用辅料，所述药用辅料为本领域技术人员所知或可以确定的。

在一些实施方案中，本发明所述药物组合物还含有崩解剂，所述崩解剂为本领域技术人员所知或可以确认的，选自但不限于羟乙酸淀粉钠、羟甲基淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、海藻酸、海藻酸盐、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、羟丙基纤维素或其它纤维素衍生物、聚克林钾、淀粉或预胶化淀粉中的至少一种，优选为交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素或交联聚维酮中的至少一种；更优选所述崩解剂的用量占药物组合物重量的 0.5~20%，可以为 0.5、0.8、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20%，优选为 1~15%。

15 润滑剂通常用来促进加工，防止制剂材料粘附到生产设备，较少颗粒间的摩擦，改善制剂的流动速率，和有助于制剂从生产设备中排出。在一些实施方案中，本发明所述药物组合物中还含有润滑剂，可选自但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、滑石粉、巴西棕榈蜡、硬脂富马酸钠中至少一种，优选所述润滑剂的用量为药物组合物重量的 0.1~5%，实施例可为 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、20 0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5%，以药物组合物重量计。

在实施方案中，本发明所述药物组合物含有如下成分：

- a) 1~5%重量的活性成分 GLP-1 受体激动剂或其可药用盐，
- b) 50~70%重量的 SNAC，
- 25 c) 25~35%重量的乳糖，
- d) 1~15%重量的崩解剂，
- e) 0.1~5%重量的润滑剂，

其中，所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素或交联聚维酮中的至少一种；所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙、滑石粉、巴西棕榈蜡、硬脂富马酸钠中的至少一种；30 优选地，所述活性成分或其可药用盐与递送剂 SNAC 的重量比为 1:30。

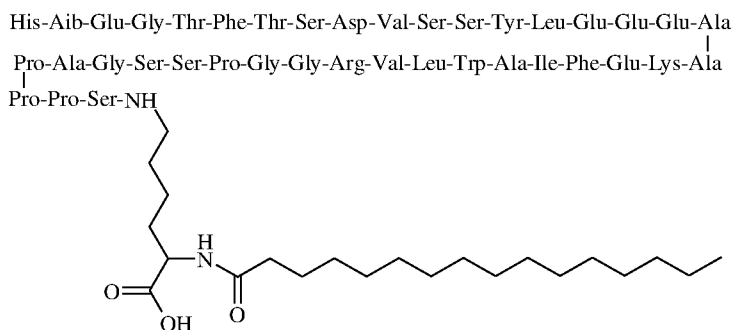
进一步地，本发明药物组合物通过将活性成分或其可药用盐、SNAC 和任选自崩解剂、填充剂、润滑剂中的至少一种分别经粉碎或过 30~50 目筛后混合均匀，再将混合均匀的粉末制成颗粒后，随后经整粒机 2~3 次整粒后加入额外的润滑剂35 混合均匀后压片或灌装胶囊、直接压片或直接灌装胶囊制得。

在优选实施方案中，本发明所述药物组合物内加润滑剂的量与外加润滑剂的

量比 2:1~3:1（重量比），可以很好避免药物组合物在制粒过程中涩冲现象，保证制粒过程中颗粒均匀度，且保证药物组合物中活性成分与递送剂 SNAC 溶出一致性。

本发明还提供一种药物组合物，含有如下成分：

- 5 a) 至多 10mg 的活性成分式 I 所示肽或其可药用盐,
b) 至多 400mg 的 SNAC,
c) 至多 160mg 的乳糖、甘露醇或其组合,
d) 至多 50mg 的交联羧甲基纤维素钠,
e) 至多 10.5mg 的硬脂酸镁,



式 I。

在一些实施方案中，活性成分的量可为 0.5、2.5、5、10mg；递送剂 SNAC 的量可为 15、25、35、45、55、65、75、85、95、150、200、250、300mg，进一步地，所述活性成分与递送剂 SNAC 的重量比为 1:30。

- 15 在优选实施方案中，所述乳糖的量至多为 160mg、可以为 10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、75、80、160mg；所述交联羧甲基纤维素钠的量至多为 50mg，优选为 20mg、可以为 20mg、15mg、10mg、5mg、1mg；所述润滑剂硬脂酸镁的量至多为 10.5mg，可以为 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5mg。

- 20 在优选实施方案中,本发明所述药物组合物内加硬脂酸镁的量与外加硬脂酸镁的量比 2:1~3:1 (重量比),可以很好的避免制粒过程中涩冲现象,保证制粒过程中颗粒均匀度,且保证药物组合物中活性成分与递送剂 SNAC 溶出一致性。

影响药物组合物崩解时间的因素是多方面的，例如片剂生产过程的影响，辅料和主药性质的作用以及储存条件等均能在不同程度上影响片剂的崩解时间，本发明所述药物组合物通过相同制备工艺和参数获得，并在相同条件下测定崩解时间。在实施方案中，本发明所述药物组合物在总重量 125mg~250mg 时具有崩解时间为 2~10 分钟，可以为 2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10 分钟，优选为 4~8 分钟。

进一步地, 本发明所述药物组合物中还可含有包衣剂, 所述包衣剂可以为但
30 不限于羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素、

聚乙烯醇、聚维酮、聚乙酸乙烯酯树脂或聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS 和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体,糖类包括糖醇蔗糖、甘露醇糊,或商品为欧巴代,优选为欧巴代。

5 本发明还提供了一种制备上述药物组合物的方法,该方法包括:将活性成分或其可药用盐与 SNAC 和任选自崩解剂、填充剂、润滑剂中的至少一种相混合,2) 将从 1) 获得的混合物制粒后压片或灌装胶囊、直接压片或直接灌装胶囊。

本发明所述的“以药物组合物的重量计”为不包含包衣剂的片芯重量计算活性成分或其他种类药用辅料的使用量数值范围,具体可参见实施例 1。

10 进一步地,所述造粒步骤后还包括包衣步骤,所用包衣剂为欧巴代、羟丙甲纤维素、乙基纤维素或聚乙烯醇,优选欧巴代。

本发明所采用的制粒方式可为湿法制粒和干法制粒,当选用湿法制粒方案时,可以采用流化床制粒或高剪切湿法制粒。

在具体实施例中,采用干法制粒工艺步骤如下:

- 15 1) 将活性成分或其可药用盐和 SNAC、乳糖、崩解剂以及部分润滑剂相混合,
- 2) 将混合好的粉末进行干法制粒后,整粒,
- 3) 向步骤 2 中的颗粒状物加入润滑剂并混合,
- 4) 将步骤 3 中的混合物压制成片剂。

20 本发明所述的药物组合物为固体制剂,优选片剂、粒剂、粉剂(包括精细的粒剂),或者胶囊剂。固体制剂可通过广泛已知的制备方法得到,制粒后最终干燥颗粒的最大含水控制 3% 以下,然后灌装胶囊或直接包装为颗粒剂。当剂型为片剂,在压片过程中控制压片环境湿度保证最终素片的含水量小于 3% (3% 以下),并通过对最终的组合物采用真空干燥法处理保证最终组合物的含水量小于 3%。

25 当本发明所述的药用组合物采用片剂时,可通过压缩如上所述获得的颗粒制备。可将压缩的压力在适当范围内确定。而且,片剂形状无特殊限制,优选扁豆形、圆盘形、圆形、椭圆形(如囊片)、泪滴形或多角形(如三角形或菱形)。可通过盘式包衣机(pan coater)喷洒包衣剂的混悬液/溶液的方式将制备的片剂进行包衣。在包衣完成后,再通过干燥过程将最终片剂的水分含量控制在 3% 以内。干燥温度可选择 40~80℃。干燥方法可采用普通烘箱干燥或者真空干燥。

30 当本发明药用组合物采用粒剂时,如上所述获得的颗粒可直接使用或者可通过适当技术造粒成期望的粒状。另外,可将由此制备的颗粒通过喷洒包衣剂的混悬液/溶液用包衣剂包衣。

本发明所述“有关物质量”的值利用 HPLC 检测获得。

35 本发明所述 HPLC 检测条件:

色谱柱: Agilent ZORBAX 300SB-C3; 检测器: UV 检测器; 检测波长: 220nm;

流动相：酸性水溶液/乙腈。

本发明所述药物组合物溶出度根据中国药典 2015 版四部通则 0931 法溶出度测定第二法（浆法）进行测定，以 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质，优选 500ml 的 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液，并在 37±0.5℃下以 50rpm 的浆速对本发明组合物进行溶出试验；在实施方案中，本发明所述药物组合物在 45 分钟溶出度大于等于 90%，可以大于或等于 90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100%，具有良好的溶出速率和溶出度。

进一步地，在实施方案中，本发明所述药物组合物在 15 分钟溶出度大于等于 80%，可以大于或等于 80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100%。

本发明所述药物组合物崩解测试：使用天大天发崩解测试仪进行崩解测试。设置基于中国药典四部通则 0921 法崩解时限检查法。采用升降式崩解仪，将 GL 片剂放置在篮中，在 1L 的烧杯中，将篮子浸入 800ml 维持在 37℃的纯净水中。测量完全崩解的时间。此外，在崩解测试期间肉眼观察片剂的表面溶蚀行为。

本发明提供的 GLP-1 类似物式 I 所示肽属于两性化合物，所属领域技术人员通过公知技术可使用酸性或碱性化合物与之反应成盐，通常采用的形成酸加成盐的酸为：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸；盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、三氟乙酸盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、甘醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、奈-1-磺酸盐、奈-2-磺酸盐、扁桃酸盐等，优选三氟乙酸盐。碱性物质也可以和 GLP-1 类似物成盐，这些碱性物质包括铵，碱金属或碱土金属的氢氧化物，以及碳酸盐、碳酸氢盐，典型的有氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钠、碳酸钾等。

本发明所述递送剂可使用例如 WO96/030036、WO00/046182、WO01/092206 或 WO2008/028859 中所述方法制备，或通过商业途径获得；本发明所述活性成分式 I 所示肽或其可药用盐可以按照 CN101987868A 中所述方法获得。本发明所用药用辅料均可通过商业途径购得，譬如乳糖等。

附图说明

图 1：实施例 1~3 在 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线；

图 2：实施例 4~6 在 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线；

图 3: 实施例 5、7~8 在 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线;

图 4: 实施例 8~10 在 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线。

具体实施方式

- 5 通过以下实施例和实验例进一步详细说明本发明。这些实施例和实验例仅用于说明性目的，而并不用于限制本发明的范围。

实施例 1~3

- 10 将式 I 所示肽（以下简称化合物 A）、SNAC、乳糖或微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮 K30、硬脂酸镁按表 1 中的比例，进行干法制粒处理，然后将干颗粒进行干整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 1

成分	实施例（mg/片）		
	1	2	3
化合物 A	5	5	5
SNAC	300	300	300
乳糖	/	152.7	160.7
微晶纤维素 101	152.7	/	/
交联羧甲基纤维素钠	25	25	25
聚维酮 K30	8	8	/
硬脂酸镁（内加）	7	7	7
硬脂酸镁（外加）	2.3	2.3	2.3
崩解时间（min）	13'22	8'30	7'45

实验例 1: 崩解实验

15 实施例 1 中选择微晶纤维素作为填充剂时，颗粒制备过程中，颗粒粉末较少，片剂崩解较慢；实施例 2 中将填充剂为乳糖，乳糖为水溶性辅料，制备过程中，颗粒较均匀，崩解较快；实施例 3 在制备过程中，颗粒状态良好，制备成片剂后，崩解时间缩短。

20

实验例 2: 溶出实验

- 25 根据中国药典 2015 版四部通则 0931 法溶出度测定第二法（桨法），对实施例 1~3 的片剂进行溶出度测定。使用 500ml 的 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质，并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明，实施例 1 中，化合物 A 溶出不完全，且与 SNAC 溶出不一致。实施例 2~3，化合

物 A 溶出完全且与 SNAC 溶出一致。溶出数据见表 2。

表 2

时间	组分	溶出度 (%)		
		1	2	3
5min	化合物 A	17.85	35.34	37.08
	SNAC	21.31	34.32	35.18
15min	化合物 A	58.47	84.90	83.27
	SNAC	63.09	81.22	81.10
45min	化合物 A	85.81	96.93	93.99
	SNAC	91.12	93.93	92.16

实施例 4~7

- 5 将化合物 A、SNAC、乳糖、交联羧甲基纤维素钠或交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素、硬脂酸镁按表 3 中的比例，进行干法制粒处理，然后将干颗粒进行干整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 3

成分	实施例 (mg/片)			
	4	5	6	7
化合物 A	5	5	5	5
SNAC	150	150	150	150
乳糖	76.7	69.2	76.7	76.7
交联羧甲基纤维素钠	12.5	20	/	/
交联聚维酮 KCL	/	/	12.5	/
低取代羟丙基纤维素	/	/	/	12.5
硬脂酸镁 (内加)	3.5	3.5	3.5	3.5
硬脂酸镁 (外加)	2.3	2.3	2.3	2.3
崩解时间 (min)	6'45	5'48	6'58	8'35

10 实验例 3: 崩解实验

实施例 4~6 中用交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮作为崩解剂，片剂崩解较快；实施例 7 中用低取代羟丙基纤维素作为崩解剂，崩解时间增长。

实验例 4: 溶出实验

- 15 根据中国药典 2015 版四部通则 0931 法溶出度测定第二法 (桨法)，对实施

例 4~6 的片剂进行溶出度测定。使用 500ml 的 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质，并在 37±0.5℃下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明，实施例 5 中，化合物 A 溶出完全。实施例 4、6 中，化合物 A 溶出较实施例 5 中溶出速度慢，且最终溶出没有实施例 5 中完全。溶出数据见表 4。

5

表 4

时间	组分	溶出度（%）		
		4	5	6
5min	化合物 A	35.58	37.89	35.31
	SNAC	41.34	42.45	37.94
15min	化合物 A	80.81	85.62	73.95
	SNAC	88.09	90.58	77.57
45min	化合物 A	91.30	94.28	92.03
	SNAC	98.84	100.2	96.05

实施例 8~9

将化合物 A、SNAC、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁按表 5 中的比例，进行干法制粒处理，然后将干颗粒进行干整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。实施例 8 中，干法制粒过程中容易粘送样槽，不利于颗粒收集；实施例 9 中，干法制粒过程中，颗粒均匀，没有粘送样槽的现象，颗粒流动性好，压片过程中没有涩冲现象。

10

表 5

成分	实施例（mg/片）		
	5	8	9
化合物 A	5	5	5
SNAC	150	150	150
乳糖	69.2	70.3	70.3
交联羧甲基纤维素钠	20	20	20
硬脂酸镁（内加）	3.5	2.4	3.5
硬脂酸镁（外加）	2.3	2.3	1.2

实验例 5：溶出实验

根据中国药典 2015 版四部通则 0931 法溶出度测定第二法（桨法），对实施例 8~9 的片剂进行溶出度测定。使用 500ml 的 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质，并在 37±0.5℃下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明，实

15

施例 8~9 中,在制粒时具有较好颗粒均匀度、涩冲现象较轻,且化合物 A 与 SNAC 溶出一致性较好。溶出数据见表 6。

表 6

时间	组分	溶出度 (%)		
		5	8	9
5min	化合物 A	37.89	36.63	39.50
	SNAC	42.45	39.17	41.98
15min	化合物 A	85.62	83.48	86.17
	SNAC	90.58	83.14	87.68
45min	化合物 A	94.28	95.16	97.23
	SNAC	100.2	96.38	98.30

5 实验例 6: 体内生物利用度

动物给药、采血样: 研究用食蟹猴, 随机每组 6 只, 雌雄各半。分别灌胃给与一定量的药物组合物。在以下时间点采集血样: 给药前 0h, 给药后 5min、15min、1h、1.5h、2h、4h、6h、10h、24h。

血浆处理: 收集全血至含抗凝剂的离心管中, 冰浴保存, 2~8℃ 离心, 3500 rpm/min, 离心 10min。收集血浆分为 2 份于另外贴有标签的 EP 管置于 -70±10℃ 保存, 直至样品进行分析。

数据分析: 血样由生物分析主要研究者采用 LC-MS/MS 方法检测生物样品中化合物 A 及 SNAC 的浓度, 并将生物分析数据进行药代动力学分析。

实施例 1 处方相对皮下体内生物利用度为 0.25%, 实施例 3 处方相对皮下体内生物利用度为 0.36%, 实施例 9 处方相对皮下体内生物利用度为 0.68%。

实施例 10~11

将化合物 A、SNAC、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁按表 7 中的比例, 进行干法制粒处理, 然后将干颗粒进行干整粒, 加入处方量的硬脂酸镁, 混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 7

成分	实施例 (mg/片)		
	10	9	11
化合物 A	2.5	5	10
SNAC	75	150	300
乳糖	35.15	70.3	140.6

交联羧甲基纤维素钠	10	20	40
硬脂酸镁（内加）	1.75	3.5	7
硬脂酸镁（外加）	0.6	1.2	2.4
崩解时间（min）	5'40	5'30	5'58

实验例 7：溶出实验

- 根据中国药典 2015 版四部通则 0931 法溶出度测定第二法（桨法），对实施例 10~11 的片剂进行溶出度测定。使用 500ml 的 0.1%吐温 80 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质，并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明，
- 5 实施例 10~11 中，化合物 A 溶出完全，且与 SNAC 溶出一致。溶出数据见表 8。

表 8

时间	组分	溶出度（%）		
		10	9	11
5min	化合物 A	52.56	39.50	32.57
	SNAC	55.79	41.98	33.62
15min	化合物 A	95.19	86.17	80.51
	SNAC	97.54	87.68	81.23
45min	化合物 A	99.38	97.23	96.25
	SNAC	101.1	98.30	97.12

实验例 8：稳定性数据：

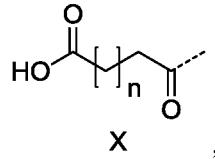
- 10 实施例 9 和实施例 10 片剂在加速条件（ 40°C ，RH75%）下放置 3 个月，产品质量稳定。

表 9

实施例	时间（月）	最大单杂	总 杂
		$\leq 2.0\%$	$\leq 3.0\%$
9	0	0.28	1.41
	1	0.26	1.76
	2	0.21	1.83
	3	0.30	1.77
10	0	0.29	1.45
	1	0.47	1.74
	2	0.22	1.91
	3	0.26	1.74

权利要求书:

1. 一种药物组合物, 含有活性成分 GLP-1 受体激动剂、N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸(NAC)的盐和乳糖, 优选所述 NAC 盐的用量占药物组合物重量的
5 40~90%, 更优选为 50~70%; 且所述 GLP-1 激动剂任选包含一个取代基, 优选所述取代基包含式 X,



其中 n 为 13~19。

- 10 2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于所述活性成分的含量为 0.5~15%, 优选为 1~5%, 以药物组合物重量计。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物, 其特征在于所述 NAC 盐为 NAC 单钠(SNAC)。

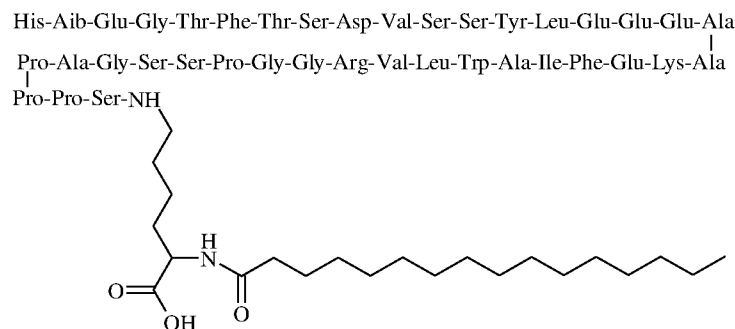
15

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物, 其特征在于所述药物组合物中活性成分与 SNAC 的重量比为 1:10~1:60, 优选为 1:30。

- 20 5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物, 其特征在于所述 GLP-1 受体激动剂的量至多为 10mg, 优选至多为 5mg。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的药物组合物, 其特征在于所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸(NAC)盐的量至多为 400mg。

- 25 7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物, 其特征在于所述 GLP-1 受体激动剂具有式 I 所示肽或其可药用盐:



式 I。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的药物组合物, 其特征在于所述药物组合物还含有崩解剂, 所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素或交联聚维酮中的至少一种, 优选所述崩解剂的用量占药物组合物重量的 0.5~20%, 优选为 1~15%。

5

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的药物组合物, 其特征在于所述乳糖的用量占药物组合物重量的 10~40%, 更优选为 25~35%。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物, 其特征在于所述药物组合物还含有润滑剂, 所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙、滑石粉、巴西棕榈蜡、硬脂富马酸钠中的至少一种, 优选所述润滑剂的用量占药物组合物重量的 0.1~5%。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的药物组合物, 含有如下成分:

15

a) 1~5%重量的活性成分 GLP-1 受体激动剂或其可药用盐,

b) 50~70%重量的 SNAC,

c) 25~35%重量的乳糖,

d) 1~15%重量的崩解剂, 所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素或交联聚维酮中的至少一种,

20

e) 0.1~5%重量的润滑剂, 所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙、滑石粉、巴西棕榈蜡、硬脂富马酸钠中的至少一种。

12. 一种药物组合物, 含有如下成分:

25

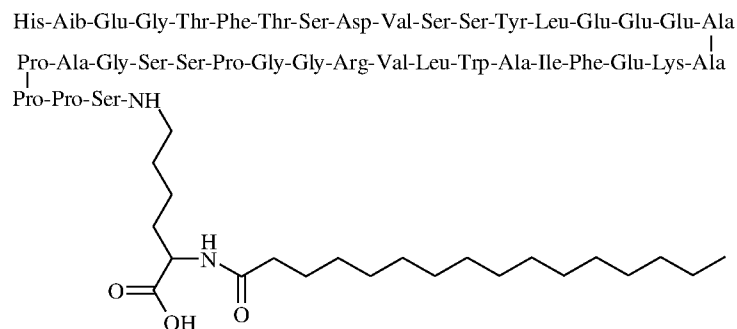
a) 至多 10mg 的活性成分式 I 所示肽或其可药用盐,

b) 至多 400mg 的 SNAC,

c) 至多 160mg 的乳糖、甘露醇或其组合,

d) 至多 50mg 的交联羧甲基纤维素钠,

e) 至多 10.5mg 的硬脂酸镁,



30

式 I。

13. 根据权利要求 11 所述的药物组合物，其特征在于所述药物组合物由活性成分 GLP-1 受体激动剂、SNAC、乳糖和任选自崩解剂、润滑剂中的至少一种分别经粉碎或过 30~50 目筛后混合均匀，再将混合均匀的粉末制成颗粒后，随后经整粒机 2~3 次整粒后加入额外的润滑剂混合均匀后压片或灌装胶囊、直接压片或
5 或直接灌装胶囊制得。

14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的药物组合物，所述药物组合物在总重量 125~250mg 时具有崩解时间为 2~10 分钟，优选所述崩解时间为 4~8 分钟。

10 15. 制备权利要求 1-14 任一项所述的药物组合物的方法，包括：1) 将活性成分或其可药用盐、SNAC、乳糖和任选自崩解剂、润滑剂中的至少一种相混合，2) 将从 1) 获得的混合物制粒后压片或灌装胶囊、直接压片或直接灌装胶囊。

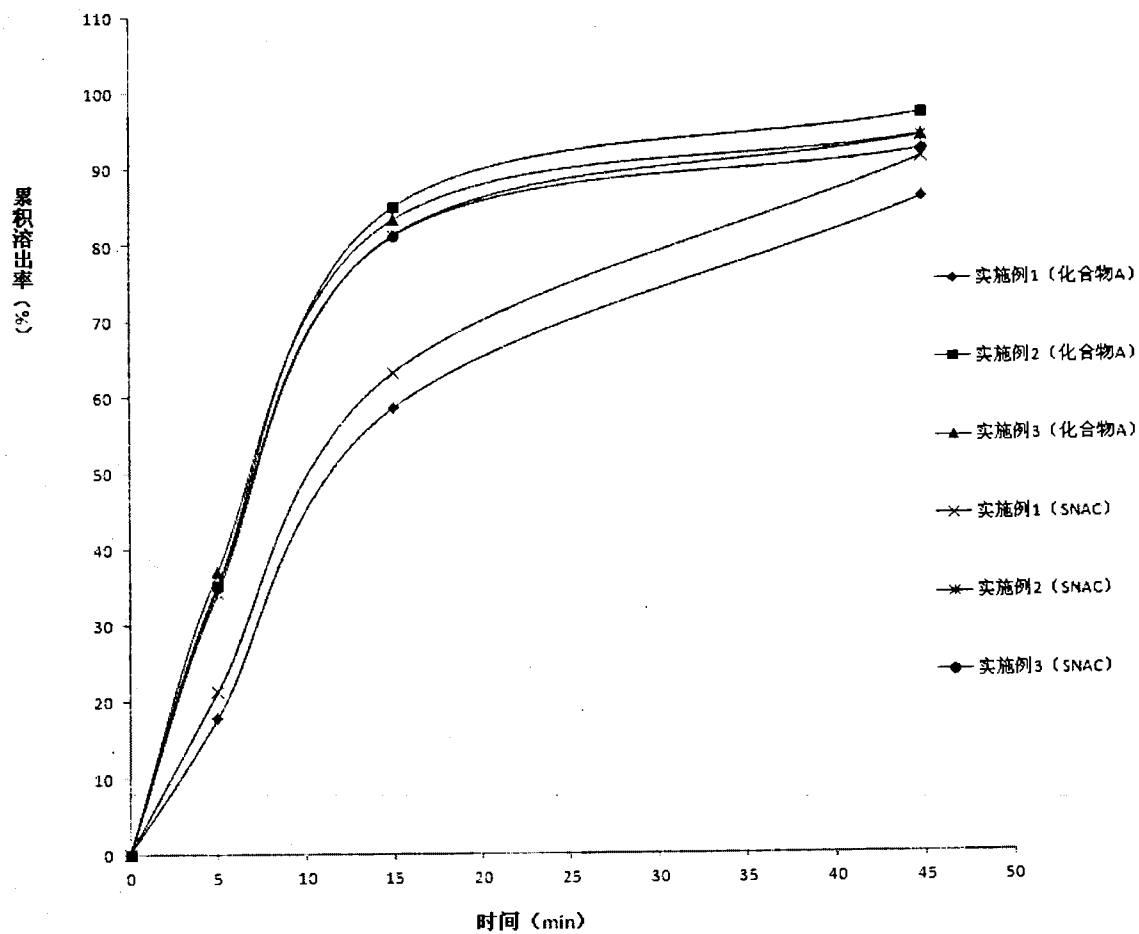


图 1

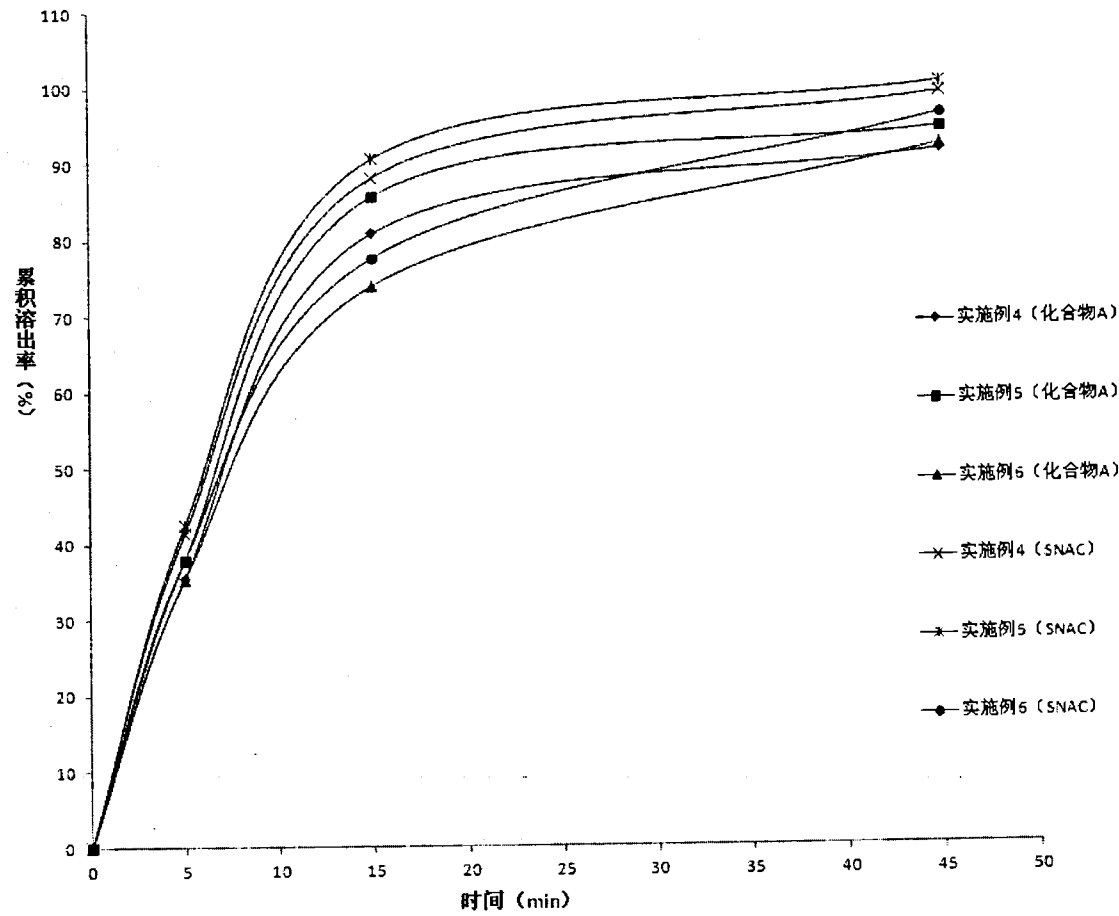


图 2

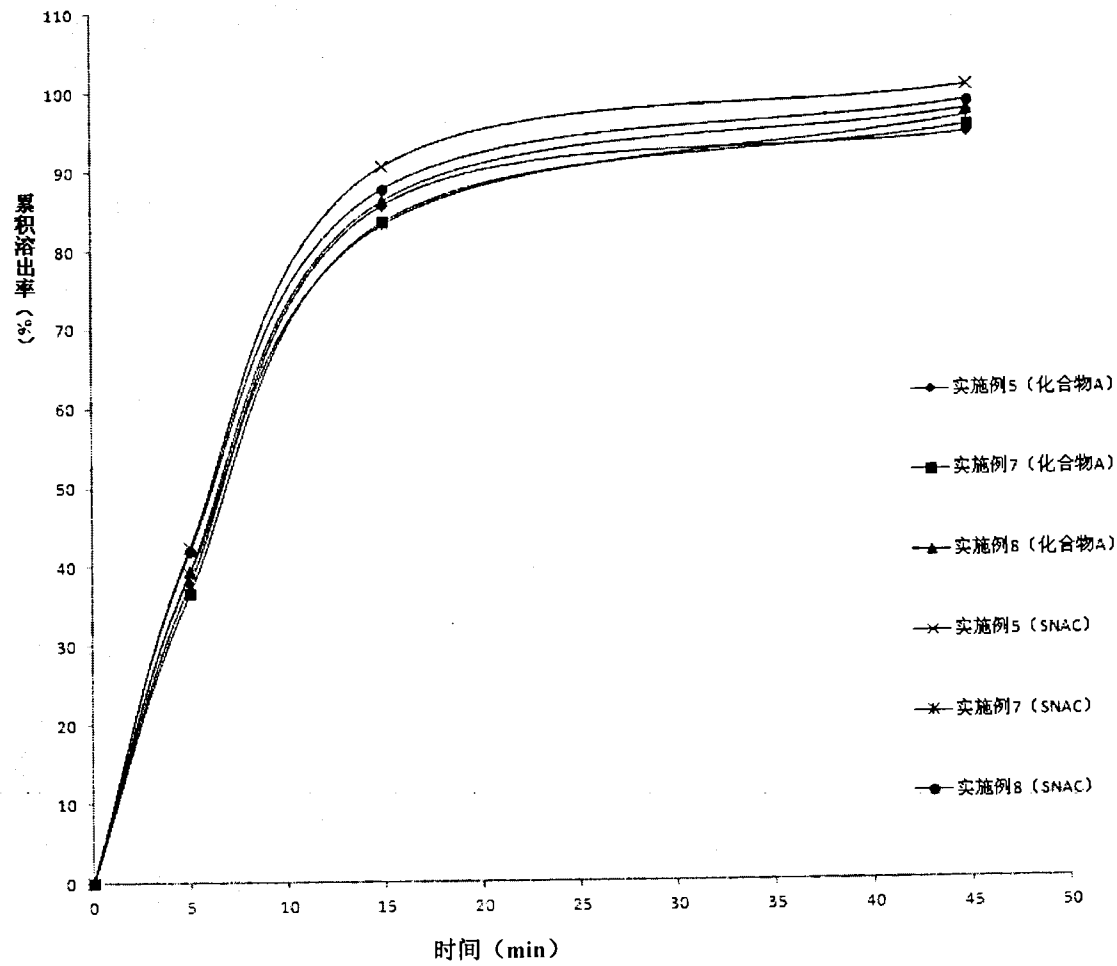


图 3

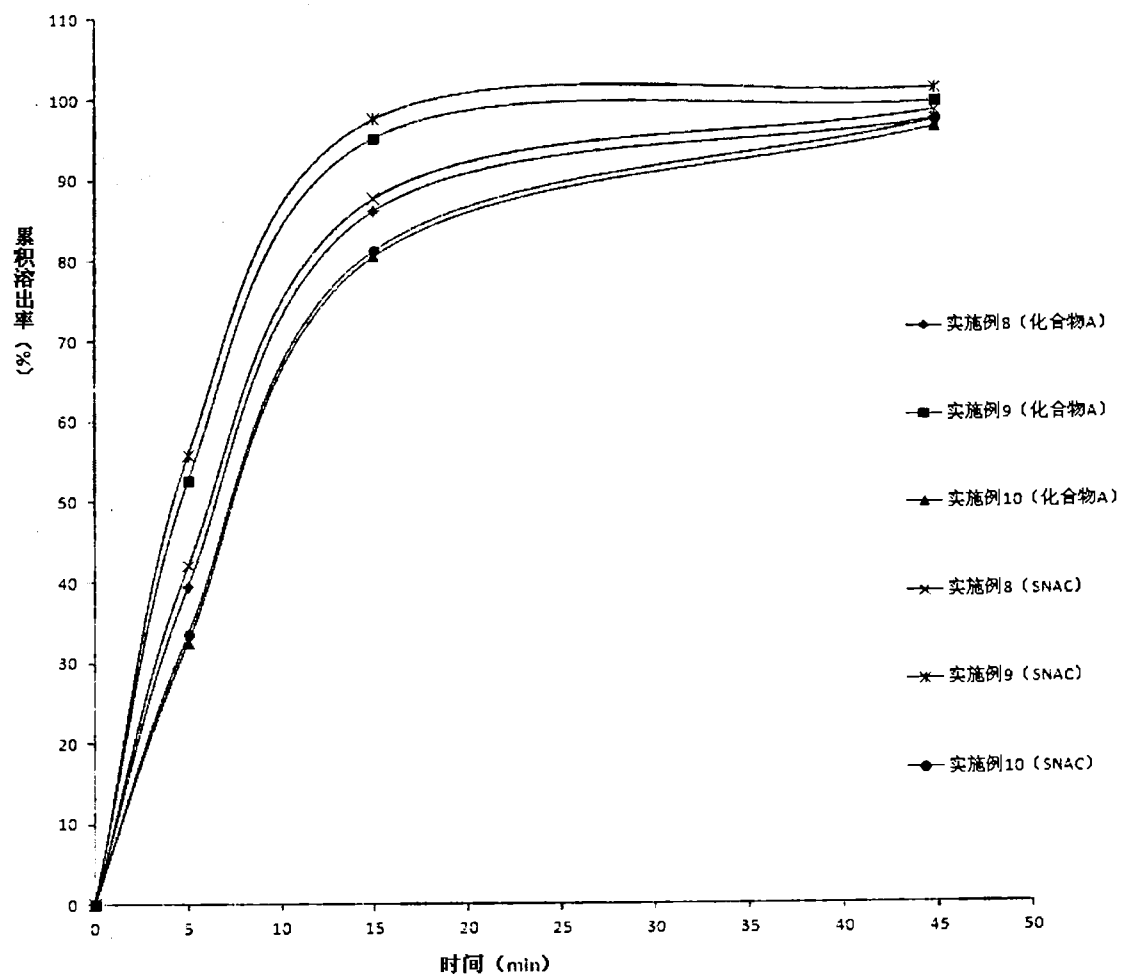


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/119613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/16 (2006.01) i; A61K 9/20 (2006.01) i; A61K 38/26 (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)

A61P; A61K

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)

CNABS, WPI: 羟基苯甲酰基, 乳糖, 恒瑞, GLP, lubricant, actose, N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino), hengrui

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013189988 A1 (NOVO NORDISK A/S), 27 December 2013 (27.12.2013), claims 1 and 4-6, and description, page 4, paragraphs 5-6, page 5, paragraph 2, page 6, paragraph 3, page 12, paragraph 2, page 14, paragraph 5 and paragraph 21, paragraph 5	1-6, 8-11, 13-15
Y	WO 2013189988 A1 (NOVO NORDISK A/S), 27 December 2013 (27.12.2013)	7, 12
Y	WO 2011012080 A1 (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.), 03 February 2011 (03.02.2011), abstract, and claim 1	7, 12
A	WO 2013139695 A1 (NOVO NORDISK A/S), 26 September 2013 (26.09.2013), abstract, and claim 1	1-15
A	WO 2013037985 A1 (GENMEDICA THERAPUTICS SL et al.), 21 March 2013 (21.03.2013), abstract, and claim 1	1-15
A	CN 105753764 A (GUIZHOU MEDICAL UNIVERSITY), 13 July 2016 (13.07.2016), abstract, and claim 1	1-15

☐ 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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"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	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 12 March 2018	Date of mailing of the international search report 23 March 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LI, Lin Telephone No. (86-10) 53961865

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/119613

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
- ☐ on paper
- ☒ in electronic form
- b. (time)
- ☐ in the international application as filed
- ☒ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/119613

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013189988 A1	27 December 2013	CN 104487056 A	01 April 2015
		EP 2863895 A1	29 April 2015
		JP 2015521610 A	30 July 2015
		US 2015150811 A1	04 June 2015
WO 2011012080 A1	03 February 2011	ZA 201200239 B	26 September 2012
		EP 2460825 A1	06 June 2012
		JP 5768048 B2	26 August 2015
		EP 2460825 A4	19 March 2014
		CN 102421797 A	18 April 2012
		HK 1154027 A1	11 April 2014
		CN 101987868 B	04 September 2013
		BR 112012001915 A2	08 November 2016
		CN 102421797 B	31 December 2014
		CN 101987868 A	23 March 2011
		MX 2012001186 A	27 June 2012
		RU 2012105355 A	10 September 2013
		US 2012129768 A1	24 May 2012
		AU 2010278466 A1	15 March 2012
		CA 2769229 A1	03 February 2011
		RU 2565536 C2	20 October 2015
		AU 2010278466 B2	30 October 2014
		JP 2013500278 A	07 January 2013
WO 2013139695 A1	26 September 2013	EP 2827845 A1	28 January 2015
		CN 104203221 A	10 December 2014
		JP 2015515459 A	28 May 2015
		US 2015031606 A1	29 January 2015
WO 2013037985 A1	21 March 2013	AU 2012307257 A8	16 November 2017
		WO 2013037985 A8	11 April 2013
		KR 20140084032 A	04 July 2014
		US 2015025006 A1	22 January 2015
		EP 2755645 A1	23 July 2014
		BR 112014006150 A2	04 April 2017
		MX 343409 B	04 November 2016
		AU 2012307257 B8	16 November 2017
		MX 2014003155 A	22 August 2014
		JP 2017165764 A	21 September 2017
		CN 103945839 B	09 February 2018
		JP 2014526491 A	06 October 2014
		RU 2014114932 A	27 October 2015
		AU 2012307257 A1	24 April 2014
		CN 103945839 A	23 July 2014
		CA 2847915 A1	21 March 2013
		AU 2012307257 B2	28 September 2017
		JP 6150306 B2	21 June 2017
CN 105753764 A	13 July 2016	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/119613

A. 主题的分类 A61K 9/16(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 38/26(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) A61P; A61K 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)) CNABS, WPI: 羧基苯甲酰基, 乳糖, 恒瑞, GLP, lubricant, actose, N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino), hengrui		
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 2013189988 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2013年 12月 27日 (2013 - 12 - 27) 权利要求1, 4-6, 说明书第4页第5-6段, 第5页第2段, 第6页第3段, 第12页第2段, 第14页第5段, 第21页第5段	1-6, 8-11, 13-15
Y	WO 2013189988 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2013年 12月 27日 (2013 - 12 - 27)	7, 12
Y	WO 2011012080 A1 (江苏豪森医药集团有限公司) 2011年 2月 3日 (2011 - 02 - 03) 摘要, 权利要求1	7, 12
A	WO 2013139695 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2013年 9月 26日 (2013 - 09 - 26) 摘要, 权利要求1	1-15
A	WO 2013037985 A1 (GENMEDICA THERAPUTICS SL等) 2013年 3月 21日 (2013 - 03 - 21) 摘要, 权利要求1	1-15
A	CN 105753764 A (贵州医科大学) 2016年 7月 13日 (2016 - 07 - 13) 摘要, 权利要求1	1-15
☐ 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 2018年 3月 12日		国际检索报告邮寄日期 2018年 3月 23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 李林 电话号码 (86-10)53961865

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何对要求保护的发明必要的核苷酸和/或氨基酸序列，国际检索是在下列基础上进行的：

a. (提交提供)

☐

纸件形式

☒

电子形式

b. (提交时间)

☐

含在申请提交时的国际申请中

☒

以电子形式与国际申请一起提交

☐

为检索之用随后提交本单位

2. ☐ 另外，在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下，提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的申请中的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围（如适用）的所需声明。

3. 补充意见：

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/119613

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	2013189988	A1	2013年 12月 27日	CN	104487056	A	2015年 4月 1日
				EP	2863895	A1	2015年 4月 29日
				JP	2015521610	A	2015年 7月 30日
				US	2015150811	A1	2015年 6月 4日
WO	2011012080	A1	2011年 2月 3日	ZA	201200239	B	2012年 9月 26日
				EP	2460825	A1	2012年 6月 6日
				JP	5768048	B2	2015年 8月 26日
				EP	2460825	A4	2014年 3月 19日
				CN	102421797	A	2012年 4月 18日
				HK	1154027	A1	2014年 4月 11日
				CN	101987868	B	2013年 9月 4日
				BR	112012001915	A2	2016年 11月 8日
				CN	102421797	B	2014年 12月 31日
				CN	101987868	A	2011年 3月 23日
				MX	2012001186	A	2012年 6月 27日
				RU	2012105355	A	2013年 9月 10日
				US	2012129768	A1	2012年 5月 24日
				AU	2010278466	A1	2012年 3月 15日
				CA	2769229	A1	2011年 2月 3日
				RU	2565536	C2	2015年 10月 20日
				AU	2010278466	B2	2014年 10月 30日
				JP	2013500278	A	2013年 1月 7日
WO	2013139695	A1	2013年 9月 26日	EP	2827845	A1	2015年 1月 28日
				CN	104203221	A	2014年 12月 10日
				JP	2015515459	A	2015年 5月 28日
				US	2015031606	A1	2015年 1月 29日
WO	2013037985	A1	2013年 3月 21日	AU	2012307257	A8	2017年 11月 16日
				WO	2013037985	A8	2013年 4月 11日
				KR	20140084032	A	2014年 7月 4日
				US	2015025006	A1	2015年 1月 22日
				EP	2755645	A1	2014年 7月 23日
				BR	112014006150	A2	2017年 4月 4日
				MX	343409	B	2016年 11月 4日
				AU	2012307257	B8	2017年 11月 16日
				MX	2014003155	A	2014年 8月 22日
				JP	2017165764	A	2017年 9月 21日
				CN	103945839	B	2018年 2月 9日
				JP	2014526491	A	2014年 10月 6日
				RU	2014114932	A	2015年 10月 27日
				AU	2012307257	A1	2014年 4月 24日
				CN	103945839	A	2014年 7月 23日
				CA	2847915	A1	2013年 3月 21日
				AU	2012307257	B2	2017年 9月 28日
				JP	6150306	B2	2017年 6月 21日
CN	105753764	A	2016年 7月 13日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)