

长效 GLP-1/GIP 双激动剂的药物组合物

技术领域

本发明属于多肽药物的制剂领域。具体地，本发明提供了包含长效 GLP-1/GIP 双激动剂的药物组合物，包含该药物组合物的试剂盒，以及该药物组合物用于制备治疗糖尿病或肥胖症的药物的用途。

背景技术

胰高血糖素样肽 GLP-1 (glucagon-like peptide) 是在食物刺激后由肠道分泌的一种多肽类激素，GLP-1 以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌以及减少胰高血糖素分泌。葡萄糖依赖性促胰岛素激素 GIP (glucose-dependent insulintropic) 目前认为主要由十二指肠和空肠上段的肠内分泌 K 细胞分泌。与 GLP-1 类似，GIP 可以刺激胰岛素分泌。但是，天然 GLP-1 和 GIP 在人和动物体内的半衰期都很短，只有数分钟。

药物研发人员开发了一系列 GLP-1R/ GIPR 双重激动剂，用以发挥与天然 GLP-1 和 GIP 相同的生物学作用，并且延长其作用时间。多肽类 GLP-1 受体激动剂和 GIP 受体激动剂普遍采用注射或非胃肠道给药的方式。然而，多肽因其氨基酸序列、净电荷、二级结构和化学修饰，以及其所处介质环境诸如辅料、pH、温度等，易发生诸如化学降解、聚合物和物理聚集等产品非期望属性。不良介质条件诸如缓冲剂、渗透压调节剂、pH 值，以及诸如温度和光照的环境条件，都会影响甚至破坏多肽化合物的稳定性，包括发生多肽异构化、脱酰胺、酰胺键断裂以及聚合物产生的不良化学反应，以及发生多肽化合物分子之间的物理聚集。再者，随着多肽化合物浓度的增加，也会加重多肽的物理聚集倾向。

因此，仍然需要开发替代的包含 GLP-1 受体激动剂或 GIP 受体激动剂的药物组合物，希望所述药物组合物发挥良好且持久的降低血糖或减重疗效，并在生产、储存、使用期间保持稳定性，能够耐受一定的异常温度而不变质，增加使用者不同场景下的安全有效使用。

发明内容

在本发明的一个方面，提供下式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐、或其生理学上可接受的盐、或其前体化合物：

Y-Aib-E-G-T- α MePhe-T-S-D-Y-Aib-I-Aib-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K²⁴-W-L-L-K²⁸-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K 式 I (SEQ ID NO:12);

其中,

在 16 位、24 位、28、40 位 K 中任选 1 个 K 的位置, 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-Z 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰, 其中每个 a 独立的选自 1、2、3 的整数, 每个 b 独立的选自 1、2、3 的整数, 每个 c 独立的选自 16、18、20 的整数, 其中 Z 独立的选自-CH₃、羧酸或羧酸生物电子等排体、膦酸盐/酯或磺酸盐/酯, 优选是-COOH; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺。

在本发明的一个方面, 提供了一种药物组合物, 其包含式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐、或其生理学上可接受的盐、或其前体化合物。

在本发明的一个方面, 提供了根据本发明的药物组合物的用途, 其用于制备治疗疾病的药物, 所述疾病例如是糖尿病或者肥胖症等相关疾病。

在本发明的一个方面, 提供了根据本发明的药物组合物, 其用于治疗疾病, 所述疾病例如是糖尿病或者肥胖症。

在本发明的一个方面, 提供了一种预防或治疗疾病的方法, 其包括向有需要的人或动物施用有效量的根据本发明的药物组合物, 所述疾病例如是糖尿病或者肥胖症。

本发明式 I 的化合物具有对 GLP-1 受体和 GIP 受体的双重激动效果, 可用作 GLP-1/GIP 双激动剂, 具有良好的降低血糖和/或减轻体重的疗效, 并具有长半衰期。包含本发明化合物的药物组合物在高温、室温和冷藏储存期间、以及在使用期间均保持优异的稳定性, 特别是澄清度、颜色、纯度、聚合物含量和 pH 值等方面的稳定性, 能够耐受一定的异常温度而不变质。

具体实施方式

除非另有说明, 在本发明上下文中, 所有的科学和技术术语应当具有与本领域技术人员所知相同的含义。若存在不一致, 则以在本发明中提供的定义为准。

应当理解, 所有的材料、方法和实施例的详细描述是出于举例说明的目的, 因此除非另有明确说明, 并不被解释为对本发明的限制。

在此, 术语“含有”、“包含”和“包括”意思相同, 表示可以包括不影响最终效果的其他成分或其他步骤。该术语包括术语“由……组成”和“基本上由……组成”。根据本发明的产品和方法可以包括在此所述的本发明的基本技术特征和/或限定以及在此所述的任何额外和/或任选的成分、组分、步骤或限定, 由它们组成以及基本上由它们组成。

除非另有说明,在本发明的上下文中每个数值范围意味着包括两个端点以及落入所述数值范围中的任何数值和子范围。

本发明中所用术语“约”或“大约”是指数值在由本领域一般技术人员所测定的具体值的可接受误差范围内,所述数值在一定程度上取决于怎样测量或测定(即测量体系的限度)。例如,“约”或“基本上包含”可意味着至多 $\pm 20\%$ 的浮动范围。例如,约 5.5 的 pH 值意指 pH 值为 5.5 ± 1.1 。此外,特别对于生物学系统或过程而言,该术语可意味着至多一个数量级或数值的至多 5 倍。除非另外说明,否则当具体值在本申请和权利要求中出现时,“约”或“基本上包含”的含义应该假定为在该具体值的可接受误差范围内。

除非特别说明,在本发明中使用的所有的材料和试剂均是可商购获得的。

[药物组合物及其制备方法]

本发明公开了一种药物组合物,其包含下式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐、或其生理学上可接受的盐、或其前体化合物:

Y-Aib-E-G-T- α MePhe-T-S-D-Y-Aib-I-Aib-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K²⁴-W-L-L-K²⁸-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K 式 I (SEQ ID NO:12);

其中,

在 16 位、24 位、28 位、40 位 K 中任选 1 个 K 的位置,通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-Z 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰,其中每个 a 独立的选自 1、2、3 的整数,每个 b 独立的选自 1、2、3 的整数,每个 c 独立的选自 16、18、20 的整数,其中 Z 独立的选自 -CH₃、羧酸或羧酸生物电子等排体、膦酸盐/酯或磺酸盐/酯,优选是 -COOH; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺。

本发明式 I 化合物具有相同的多肽主链: Y-Aib-E-G-T- α MePhe-T-S-D-Y-Aib-I-Aib-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K²⁴-W-L-L-K²⁸-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K, 故而有与共同多肽主链相关联的理化稳定性特征,包括多肽主链的等电点和溶解特征、特定氨基酸残基官能团及其酰胺键在介质环境中的化学反应活性。在本发明式 I 化合物中,多肽主链经([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-Z 进行侧链化学修饰,赋予多肽主链以电荷、亲水和疏水特性,但保留了多肽主链自身的共性特征。

如本文所用,术语“药物组合物”表示含有一种或多种本发明的式 I 的多肽化合物、或其药学上可接受的盐、或其生理学上可接受的盐、或其前体化合物,以及任选存在的其他组分的混合物。所述其他组分包括生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,以利于作为药物活性成分的

本发明式 I 多肽化合物的吸收，进而发挥生物活性。

在本发明的上下文中，除非另有说明或者明显矛盾，术语“药物组合物”、“组合物”、和“制剂”可以互换使用。

本发明式 I 的化合物具有对 GLP-1 受体和 GIP 受体的双重激动效果，可用作 GLP-1/GIP 双激动剂，具有良好的降低血糖和/或减轻体重的疗效，并具有长半衰期。包含式 I 化合物的药物组合物在高温、室温和冷藏储存期间、以及在使用期间均保持优异的稳定性，特别是澄清度、颜色、纯度、聚合物含量、pH 值等方面的稳定性，能够耐受一定的异常温度而不变质。

在一些实施方案中，药物组合物是水溶液的形式。

在一些实施方案中，药物组合物是可注射的。

在一些实施方案中，药物组合物为纯化液体制剂。

在一些实施方案中，纯化液体制剂包括皮下注射制剂、静脉注射制剂、腹腔给药制剂、肌肉注射制剂、静脉/皮下注射制剂、和玻璃体注射制剂。

在一些实施方案中，纯化液体制剂包括水针注射制剂和预充式注射制剂，优选水针注射制剂。

在一些实施方案中，纯化液体制剂包括水针注射制剂和预充式注射制剂，所述预充式注射制剂的容器可以为西林瓶、卡式瓶、或预充针。

在一些实施方案中，药物组合物为皮下注射水针制剂。

在一些实施方案中，药物组合物含有式 I 的多肽化合物、缓冲剂、渗透压调节剂、水、以及任选存在的 pH 调节剂和其他赋形剂和/或载体。所述其他赋形剂和/或载体包括以下物质中的一种或多种：防腐剂、稳定剂和抗氧化剂。

在一些实施方案中，水优选为纯化水、去离子水或注射用水。

在一些实施方案中，防腐剂包括苯酚、间甲酚、甲酚、苯氧乙醇、三氯叔丁醇、苯甲醇、苯甲酸酯衍生物、以及它们的任意组合；防腐剂优选为苯酚、间甲酚、苯甲醇及它们任意的组合。

在本发明的上下文中，甲酚包括间甲酚、邻甲酚、对甲酚、或它们的任意组合。

在本发明的上下文中，对于苯甲酸酯衍生物没有特别限制，本领域常用的苯甲酸酯衍生物均可用于本发明。在一些实施方案中，苯甲酸酯衍生物可以为对羟基苯甲酸酯(paraben)，例如对羟基苯甲酸的 C1~C10 酯，优选对羟基苯甲酸的 C1~C6 酯，更优选对羟基苯甲酸的 C1~C4 酯，例如对羟基苯甲酸甲酯(methyl paraben)、对羟基苯甲酸乙酯(ethyl paraben)、对羟基苯甲酸丙酯(propyl paraben)、对羟基苯甲酸叔丁酯(t-butyl paraben)等。

在一些实施方案中，药物组合物的制备方法包括：

提供缓冲剂、渗透压调节剂、以及任选存在的其他赋形剂和/或载体，得到混合物，

将所述混合物与水混合，得到含水混合物，

向所述含水混合物中加入式 I 的多肽化合物或者式 I 多肽化合物的水溶液，得到含式 I 多肽化合物的混合物，

根据混合物 pH 值与目标 pH 值的差距，任选加入 pH 调节剂，将混合物 pH 值调节至目标 pH 值，和

加入额外的水定容。

任选加入 pH 调节剂指的是：测试含式 I 多肽化合物的混合物的 pH 值，如果 pH 测试值与目标 pH 值有偏差，则加入 pH 调节剂，将含多肽水混合物的 pH 值调节至目标 pH 值，如果 pH 测试值为目标 pH 值，则不加入 pH 调节剂。

本领域技术人员理解，最后加入的水用于定容，所以不必限定水的用量。

在一些实施方案中，药物组合物含有式 I 的多肽化合物、缓冲剂、渗透压调节剂、水和任选存在的 pH 调节剂。

在一些实施方案中，药物组合物含有：

式 I 的多肽化合物，

pH 调节剂，所述 pH 调节剂选自氢氧化钠水溶液或盐酸，

缓冲剂，所述缓冲剂选自磷酸氢二钠、氨丁三醇、柠檬酸三钠、柠檬酸三钠二水合物、柠檬酸-柠檬酸三钠、柠檬酸一水合物-柠檬酸三钠二水合物、及它们的组合，

渗透压调节剂，所述渗透压调节剂选自甘露醇、氯化钠、丙二醇、甘油和它们的组合，

防腐剂，所述防腐剂选自苯酚、间甲酚、甲酚、苯氧乙醇、三氯叔丁醇、苯甲醇、苯甲酸酯衍生物、以及它们的任意组合，和

水。

在一些实施方案中，根据本发明的药物组合物为水溶液，基于所述水溶液的总体积，所述药物组合物包含：

约 0.1-约 50 mg/mL 的式 I 化合物，例如约 1-约 40mg/mL 的化合物 P016 或 P014 或 P020，

总摩尔浓度为约 0.5-约 50mM 的柠檬酸和柠檬酸三钠，优选约 1.0-约 10mM 的柠檬酸-柠檬酸三钠，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比为约 1:4-50，优选约 1:4-20

约 0-约 50mg/mL，优选约 0.1-约 50mg/mL，更优选约 1-约 10mg/mL，再更优选约 2-约 6mg/mL 的防腐剂，

约 1-约 100 mg/mL 的渗透压调节剂，优选约 1-约 100 mg/mL 的甘露醇、1,2-

丙二醇、1,3-丙二醇、甘油、氯化钠或它们的任意组合，

任选存在的氢氧化钠水溶液或盐酸，

水，

其中所述水溶液的 pH 值为约 5.0-约 9.0，例如约 5.8-约 9.0，优选约 6.0-约 8.8，更优选约 6.5-约 7.4。

在一些实施方案中，药物组合物为水溶液，基于所述水溶液的总体积，所述药物组合物含有：

约 0.1 -约 50 mg/mL，例如，约 0.1-约 40mg/mL 的式 I 的多肽化合物，

总摩尔浓度为约 0.5-约 50mM 的柠檬酸和柠檬酸三钠，优选约 1.0-约 10mM 的柠檬酸-柠檬酸三钠，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比为约 1:4-50，优选约 1:4-20，

约 0.1-约 50mg/mL，优选约 1-约 10mg/mL，更优选约 2-约 6mg/mL 的防腐剂，

约 1-约 100 mg/mL 的甘露醇，

任选存在的氢氧化钠水溶液或盐酸，和

水，

其中所述水溶液的 pH 值为约 5.0-约 9.0，例如约 5.8-约 9.0，优选约 6.0-8.8，更优选约 6.5-约 7.4。

在一些实施方案中，药物组合物含有：

式 I 的多肽化合物，

pH 调节剂，所述 pH 调节剂选自氢氧化钠水溶液或盐酸，

缓冲剂，所述缓冲剂选自磷酸氢二钠、氨丁三醇、柠檬酸三钠、柠檬酸三钠二水合物、柠檬酸-柠檬酸三钠、柠檬酸一水合物-柠檬酸三钠二水合物、及它们的组合，

渗透压调节剂，所述渗透压调节剂选自甘露醇、氯化钠、丙二醇、甘油和它们的组合，和

水。

在一些实施方案中，渗透压调节剂为甘露醇，并且药物组合物不含防腐剂。

在一些实施方案中，药物组合物为水溶液，基于所述水溶液的总体积，所述药物组合物含有：

约 0.1 -约 50 mg/mL，例如，约 0.1-约 40mg/mL 的式 I 的多肽化合物，

总摩尔浓度为约 0.5-约 50mM 的柠檬酸和柠檬酸三钠，优选约 1.0-10mM 的柠檬酸-柠檬酸三钠，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比为约 1:4-50，优选约 1:4-20，

约 1-约 100 mg/mL 的甘露醇，

任选存在的氢氧化钠水溶液或盐酸，和
水，

其中所述水溶液的 pH 值为约 5.0-约 9.0，例如约 5.8-约 9.0，优选约 6.0-8.8，更优选约 6.5-约 7.4。

在一些实施方案中，所述药物组合物为水溶液，基于所述水溶液的总体积，所述药物组合物包含：

约 0.1-约 50 mg/mL 的式 I 化合物，例如约 1-约 40mg/mL 的化合物 P016 或 P014 或 P020，

总摩尔浓度为约 0.5-约 50mM 的柠檬酸和柠檬酸三钠，优选约 1.0-10mM 的柠檬酸-柠檬酸三钠，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比为约 1:4-50，优选约 1:4-20，约 1-约 100 mg/mL 的甘露醇，

任选存在的氢氧化钠水溶液或盐酸，和
水，

其中所述水溶液的 pH 值为约 5.0-约 9.0，例如约 5.8-约 9.0，优选约 6.0-约 8.8，更优选约 6.5-约 7.4。

在一些实施例中，式 I 的多肽化合物的含量或浓度为约 0.1 -约 50 mg/mL，例如，约 0.1-约 40mg/mL，约 0.2 mg/mL-约 40 mg/mL，约 0.3 mg/mL-约 40 mg/mL，约 0.4 mg/mL-约 40 mg/mL，约 0.5 mg/mL-约 40 mg/mL，约 0.6 mg/mL-约 40 mg/mL，约 0.7mg/mL-约 40 mg/mL，约 0.8 mg/mL-约 40 mg/mL，约 0.9 mg/mL-约 40 mg/mL，约 1-约 40mg/mL，约 1.2-约 40mg/mL，约 1.5-约 40mg/mL，约 2.0-约 40mg/mL，约 2.4-约 40mg/mL，约 3.0-约 40mg/mL，约 4.0-约 40mg/mL，约 4.8-约 40mg/mL，约 5.0-约 40mg/mL，约 1-约 30mg/mL，约 1.2-约 30mg/mL，约 1.5-约 30mg/mL，约 2.0-约 30mg/mL，约 2.4-约 30mg/mL，约 3.0-约 30mg/mL，约 4.0-约 30mg/mL，约 4.8-约 30mg/mL，约 5.0-约 30mg/mL，约 0.1 mg/mL-约 30 mg/mL，约 0.1 mg/mL-约 24 mg/mL，约 0.1 mg/mL-约 20 mg/mL，约 0.1-约 10mg/mL，约 1-约 30mg/mL，约 1-约 24mg/mL，约 1-约 20mg/mL，约 1-约 10mg/mL，或者约 20-约 30mg/mL。

在一些实施方案中，药物组合物水溶液的 pH 值为约 5.0-约 9.0，例如约 5.8-约 9.0，优选约 6.0-约 9.0，例如约 6.0-约 8.8，约 6.1-约 9.0，约 6.1-约 8.8，约 6.2-约 9.0，约 6.2-约 8.8，约 6.3-约 9.0，约 6.4-约 9.0，约 6.5-约 9.0，约 6.5-约 8.9，约 6.5-约 8.8，约 6.5-约 8.7，约 6.5-约 8.6，约 6.5-约 8.5，约 6.5-约 8.4，约 6.5-约 8.3，约 6.5-约 8.2，约 6.5-约 8.1，约 6.5-约 8.0，约 6.5-约 7.9，约 6.5-约 7.8，约 6.5-约 7.7，约 6.5-约 7.6，约 6.5-约 7.5，约 6.5-约 7.4，约 6.6-约 7.4，约 6.7-约 7.4，约 6.8-约 7.4，更优选约 6.5-约 8.5，约 6.5-约 8.0，约 6.3-约 7.5，约 6.5-

约 7.5, 约 6.8-约 7.5, 约 6.8-约 7.4, 约 7.1-约 7.5, 约 7.1-约 7.7, 以及约 7.2-约 7.5。在一些实施方案中, 药物组合物水溶液的 pH 值为约 6.5、约 6.6、约 6.7、约 6.8、约 6.9、约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、或约 7.5, 例如约 7.5 或约 7.4。

本发明的药物组合物在高温、室温和/或低温条件下贮藏一定时间后, 以下各项指标均稳定: 澄清度、颜色、pH 值、API 纯度、聚合物含量、以及生物学活性。在高温、室温和/或低温条件下贮藏一定时间后, 在检测本发明组合物的颜色和/或澄清度时, 或者在通过 pH 计、渗透压摩尔浓度测定仪、微粒测定仪、HPLC-UV、尺寸排阻色谱法(SEC)检测时, 未见本发明的药物组合物有性状、pH 值、摩尔渗透压浓度、不溶性微粒、药物活性成分、聚合物杂质、物理聚集物、沉淀和/或变性等的显著改变。

而且, 本发明的多肽药物组合物具有 40℃ 最长 1 个月或 25℃ 3-6 个月的可接受的各项指标的稳定性, 所述指标包括外观、浓度、澄清度、pH 值、渗透压、药物活性物质 (API) 纯度、聚合物杂质含量、不溶性微粒等。本发明的这些指标均符合 GLP-1/GIP 双激动剂药物的现行质量标准要求, 即便在高温下储藏也表现出良好的稳定性。

稳定的药物制剂是在下述情况下没有观察到显著变化的制剂: 在冷藏温度 (2-8℃) 保存至少 3 个月、至少 6 个月、至少 1 年、至少 2 年、最长达 3 年。稳定的液体制剂包括这样的液体制剂: 其在 25℃ 保存 1 个月、3 个月、6 个月或在 40℃ 保存 1 个月的时段后表现出期望的质量概况。稳定性典型的可接受标准如下: 通过 SEC-HPLC 测得聚合物含量不超过约 3%, HPLC-UV 测定制剂含量或有关物质 (总杂) 总量不超过约 10% 变化。目视检测药物制剂是无色至淡黄色的澄清或几乎澄清液体, 可见异物和不溶性微粒符合药典对注射剂给药安全性的要求, 生物活性在 60-140% 的可接受范围以内。

在一些实施方案中 所述药物组合物于约 2-约 8℃ 稳定储存至少 3 个月、至少 6 个月、至少 12 个月、至少 18 个月、至少 24 个月或至少 36 个月。在一些实施方案中, 所述药物组合物于约 25℃ 稳定储存至少 3 个月、至少 6 个月、至少 12 个月、至少 18 个月或至少 24 个月。在一些实施方案中, 所述药物组合物于约 40℃ 稳定储存至少 7 天、至少 14 天、至少 28 天、至少 1 个月、至少 3 个月、至少 6 个月、至少 12 个月、至少 18 个月或至少 24 个月。

[多肽化合物]

根据本发明, 药物组合物中的药物活性成分在下式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐、或其生理学上可接受的盐、或其前体化合物:

Y-Aib-E-G-T- α MePhe-T-S-D-Y-Aib-I-Aib-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K²⁴-W-L-L-K²⁸-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K 式 I (SEQ ID NO:12);

其中,

在 16 位、24 位、28 位、40 位 K 中任选 1 个 K 的位置, 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-Z 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰, 其中每个 a 独立的选自 1、2、3 的整数, 每个 b 独立的选自 1、2、3 的整数, 每个 c 独立的选自 16、18、20 的整数, 其中 Z 独立的选自 -CH₃、羧酸或羧酸生物电子等排体、膦酸盐/酯或磺酸盐/酯, 优选是 -COOH; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺。

在本发明的上下文中, 术语“药物活性成分”(active pharmaceutical ingredient, API) 是式 I 的多肽化合物, 其为 GLP-1/GIP 双激动剂。

在一些具体实施方案中, API 指的是本发明的多肽化合物 P007、P008、P014、P019、P013、P015、P016、P017、P018、P020、及它们的组合。

在一些具体实施方式中, API 指的是本发明的多肽化合物 P016。

在本发明的上下文中, 除非另有说明或者明显矛盾, 术语“多肽化合物”和“多肽”、“药物活性成分”和“GLP-1/GIP 双激动剂”可以互换使用。

在一些实施方案中, 在式 I 的化合物中,

在 24 位 K 的位置上, 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰; 或

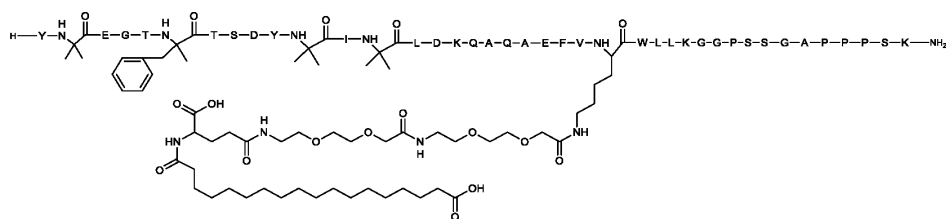
在 28 位 K 的位置上, 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰。

在一些实施方案中, 在式 I 的化合物中, 在 24 位 K 的位置上, 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰, 其中每个 a 独立的选自 2、3 的整数, 每个 b 独立的为 1, 并且每个 c 独立的选自 16、18、20 的整数, 其中 Z 独立的为 -COOH。

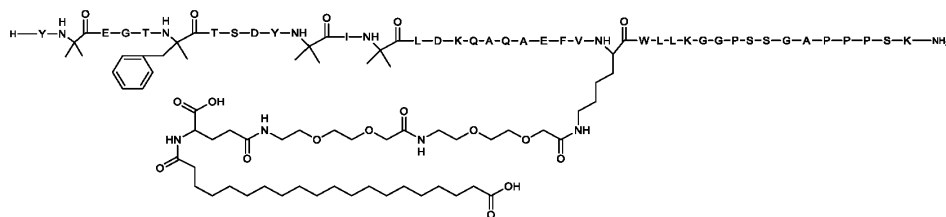
在一些实施方案中, 在式 I 的化合物中, 在 28 位 K 的位置上, 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰, 其中每个 a 独立的选自 2、3 的整数, 每个 b 独立的选自 1、3 的整数, 每个 c 独立的选自 16、20 的整数, 其中 Z 独立的为 -COOH。

在一些实施方案中, 式 I 的化合物为选自以下中的一种或多种化合物:

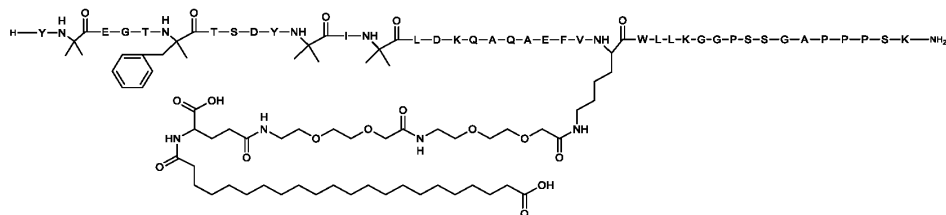
化合物 P007 (SEQ ID NO:2): 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:



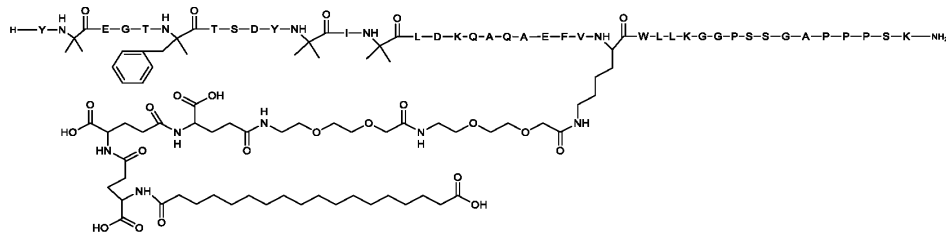
化合物 P013 (SEQ ID NO:4) : 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:



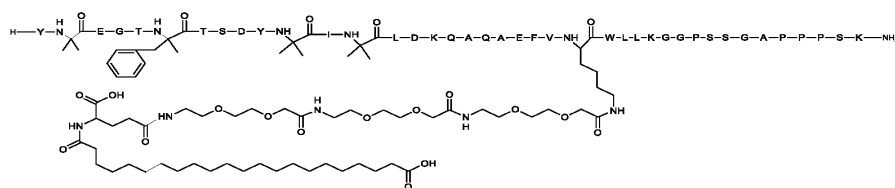
化合物 P014 (SEQ ID NO:5) : 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:



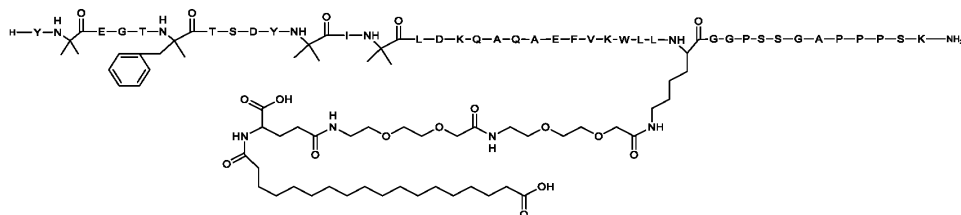
化合物 P015 (SEQ ID NO:6) : 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₃-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:



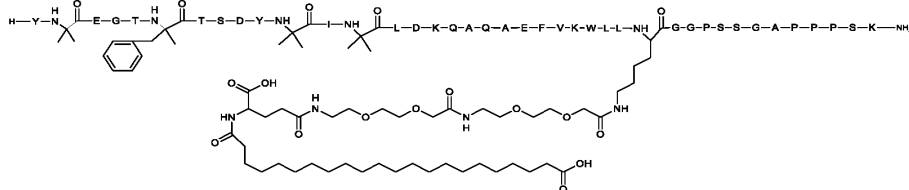
化合物 P016 (SEQ ID NO:7) : 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:



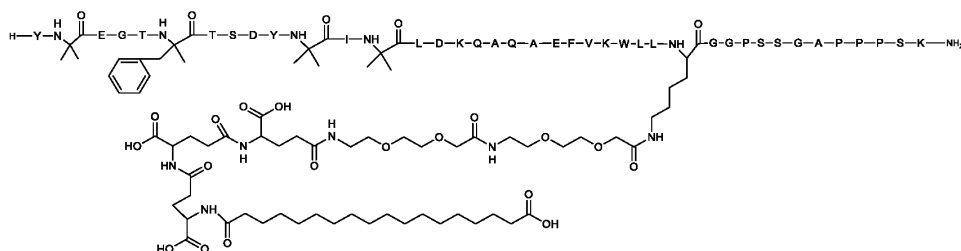
化合物 P008 (SEQ ID NO:3) : 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:



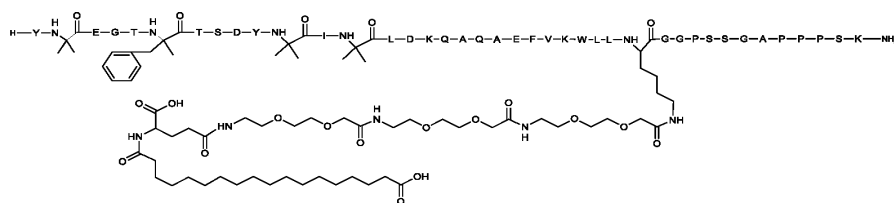
化合物 P017 (SEQ ID NO:8) : 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:



化合物 P018 (SEQ ID NO:9) : 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₃-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:

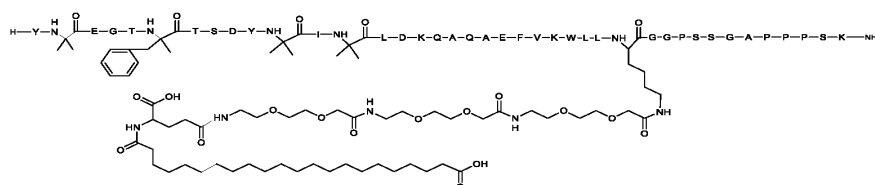


化合物 P019 (SEQ ID NO:10): 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:

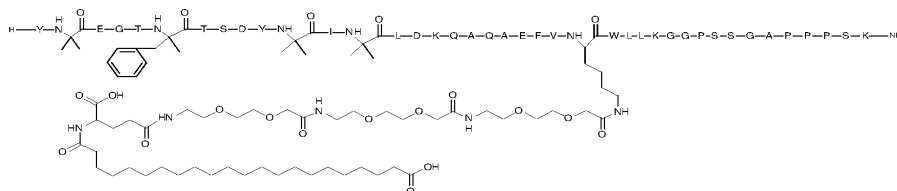


, 和

化合物 P020 (SEQ ID NO:11): 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺, 结构如下:



在一些实施方案中, 式 I 的化合物为化合物 P016: H-Tyr¹-Aib²-Glu³-Gly⁴-Thr⁵-αMePhe⁶-Thr⁷-Ser⁸-Asp⁹-Tyr¹⁰-Aib¹¹-Ile¹²-Aib¹³-Leu¹⁴-Asp¹⁵-Lys¹⁶-Gln¹⁷-Ala¹⁸-Gln¹⁹-Ala²⁰-Glu²¹-Phe²²-Val²³-Lys²⁴(AEEA-AEEA-AEEA-γGlu-CO-(CH₂)₂₀-COOH)-Trp²⁵-Leu²⁶-Leu²⁷-Lys²⁸-Gly²⁹-Gly³⁰-Pro³¹-Ser³²-Ser³³-Gly³⁴-Ala³⁵-Pro³⁶-Pro³⁷-Pro³⁸-Ser³⁹-Lys⁴⁰-NH₂, 即, Y¹-Aib²-E³-G⁴-T⁵-αMePhe⁶-T⁷-S⁸-D⁹-Y¹⁰-Aib¹¹-I¹²-Aib¹³-L¹⁴-D¹⁵-K¹⁶-Q¹⁷-A¹⁸-Q¹⁹-A²⁰-E²¹-F²²-V²³-K²⁴(AEEA-AEEA-AEEA-γGlu-CO-(CH₂)₂₀-COOH)-W²⁵-L²⁶-L²⁷-K²⁸-G²⁹-G³⁰-P³¹-S³²-S³³-G³⁴-A³⁵-P³⁶-P³⁷-P³⁸-S³⁹-K⁴⁰ (SEQ ID NO:12), 分子式 C₂₄₃H₃₈₂N₅₂O₇₃, 结构如下:



在一些实施方案中, 在药物组合物中, 式 I 的多肽化合物的浓度为约 0.1-约 50 mg/mL, 例如, 约 0.1-约 40mg/mL, 约 0.2 mg/mL-约 40 mg/mL, 约 0.3 mg/mL-约 40 mg/mL, 约 0.4 mg/mL-约 40 mg/mL, 约 0.5 mg/mL-约 40 mg/mL, 约 0.6 mg/mL-约 40 mg/mL, 约 0.7mg/mL-约 40 mg/mL, 约 0.8 mg/mL-约 40 mg/mL, 约 0.9 mg/mL-约 40 mg/mL, 约 1-约 40mg/mL, 约 1.2-约 40mg/mL, 约 1.5-约 40mg/mL, 约 2.0-约 40mg/mL, 约 2.4-约 40mg/mL, 约 3.0-约 40mg/mL, 约 4.0-约 40mg/mL, 约 4.8-约 40mg/mL, 约 5.0-约 40mg/mL, 约 1-约 30mg/mL, 约 1.2-约 30mg/mL, 约 1.5-约 30mg/mL, 约 2.0-约 30mg/mL, 约 2.4-约 30mg/mL, 约

3.0-约 30mg/mL, 约 4.0-约 30mg/mL, 约 4.8-约 30mg/mL, 约 5.0-约 30mg/mL, 约 0.1 mg/mL-约 30 mg/mL, 约 0.1 mg/mL-约 24 mg/mL, 约 0.1 mg/mL-约 20 mg/mL, 约 0.1-约 10mg/mL, 约 1-约 30mg/mL, 约 1-约 24mg/mL, 约 1-约 20mg/mL, 约 1-约 10mg/mL, 或者约 20-约 30mg/mL。

在一些实施方案中, 在药物组合物中, 式 I 的多肽化合物的浓度为至少约 0.1 mg/mL, 至少约 1mg/mL, 至少约 10 mg/mL, 更优选至少约 20 mg/mL, 再更优选至少约 30 mg/mL, 甚至更优选至少约 50 mg/mL。

在一些实施方案中, 式 I 的多肽化合物的浓度为约 0.1 -约 50mg/mL, 例如, 约 0.1mg/mL, 约 0.2 mg/mL, 约 0.3 mg/mL, 约 0.4 mg/mL, 约 0.5 mg/mL, 约 0.6 mg/mL, 约 0.7mg/mL, 约 0.8 mg/mL, 约 0.9 mg/mL, 约 1 mg/mL、约 1.2 mg/mL、约 2 mg/mL、约 2.4mg/mL、约 3 mg/mL、约 4 mg/mL、约 5 mg/mL、约 6 mg/mL、约 7 mg/mL、约 8 mg/mL、约 9 mg/mL、约 10 mg/mL、约 11 mg/mL、约 12 mg/mL、约 13 mg/mL、约 14 mg/mL、约 15 mg/mL、约 16 mg/mL、约 17 mg/mL、约 18 mg/mL、约 19 mg/mL、约 20 mg/mL、约 21 mg/mL、约 22 mg/mL、约 23 mg/mL、约 24 mg/mL、约 25 mg/mL、约 26 mg/mL、约 27 mg/mL、约 28 mg/mL、约 29 mg/mL 或约 30 mg/mL。

[pH 调节剂和缓冲剂]

在一些实施方案中, 药物组合物包含 pH 调节剂。

在一些实施方案中, 药物组合物不含 pH 调节剂。

在一些实施方案中, 药物组合物包含缓冲剂。

在一些实施方案中, 在药物组合物的制备过程中, 将活性成分和除 pH 调节剂之外的赋形剂混合后, 检测混合物的 pH 值, 如果 pH 的检测值为目标 pH 值或者接近目标 pH 值, 则不需要额外添加 pH 调节剂。如果 pH 的检测值与目标 pH 值有偏差, 那么缓慢添加少量 pH 调节剂直至 pH 值达到目标值。即便在采用 pH 调节剂的情况下, 本领域技术人员理解, 不需要专门限定 pH 调节剂的量, 因为 pH 调节剂的添加量极少, 而且可以根据目标 pH 值进行调节。

在本发明的上下文中, pH 调节剂和缓冲剂均用于调节药物组合物的 pH 值。为了区别起见, 在本发明的上下文中, “缓冲剂” 特指具有通过酸-碱共轭作用而保持 pH 值相对稳定的物质, “pH 调节剂” 特指不同于“缓冲剂” 并具有 pH 调节作用的物质。

常用于药物中的缓冲剂和 pH 调节剂均可用于本发明, 只要不影响本发明药物组合物的治疗效果和稳定性即可。

在一些实施方案中, 缓冲剂包括无机酸、有机酸、无机碱、有机碱、无机酸

与其盐的组合、有机酸及其盐的组合、无机碱及其盐的组合、有机碱及其盐的组合。

在本发明的上下文中，酸、碱和盐均可以为它们本身、或者为它们的水合物的形式。

在一些实施方案中，无机酸的盐由无机酸根离子与碱金属离子或铵离子构成，碱金属优选钠或钾。

在一些实施方案中，有机酸的盐由有机酸根离子与碱金属离子或铵离子构成，碱金属优选钠或钾。

在一些实施方案中，缓冲剂包括醋酸、琥珀酸、柠檬酸、磷酸、葡萄糖酸、草酸、乳酸、酒石酸、延胡索酸、4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)、氨丁三醇(Tris)、甘氨酸、组氨酸、甘氨酸甘氨酸、谷氨酸、醋酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、组氨酸盐、草酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、磷酸盐、柠檬酸-柠檬酸盐、它们的水合物、以及它们的任意组合。

在本发明的上下文中，同一种物质因同时具有不同的功能而可以归为不同的组分。比如，甘氨酸可以作为缓冲剂、渗透压调节剂以及稳定剂。

在一些实施方案中，缓冲剂选自以下中的一种或多种：甘氨酸甘氨酸、组氨酸、谷氨酸、氨丁三醇(Tris)、4-羟乙基哌嗪乙磺酸 HEPES、柠檬酸、柠檬酸盐、磷酸盐、它们的水合物、以及它们的任意组合。

在一些实施方案中，缓冲剂选自以下中的一种或多种：磷酸氢二钠、氨丁三醇、柠檬酸三钠、柠檬酸三钠二水合物、柠檬酸-柠檬酸三钠、柠檬酸一水合物-柠檬酸三钠二水合物、及它们的组合。

在一些实施方案中，缓冲剂在药物组合物中的摩尔浓度为约 0.5-约 50 mM，例如约 0.5mM-约 40.0mM、约 0.5mM-约 30.0mM、约 0.5mM-约 20.0mM、约 0.5mM-约 10.0mM、约 1.0mM-约 40.0mM、约 1.0mM-约 35.0mM、约 1.0mM-约 30.0mM、约 1.0mM-约 25.0mM、约 1.0mM-约 20.0mM、约 1.0mM-约 15.0mM、约 1.0mM-约 10.0mM、约 2.0mM 至 40.0mM、约 2.0mM-约 35.0mM、约 2.0mM-约 30.0mM、约 2.0mM-约 25.0mM、约 2.0mM-约 20.0mM、约 2.0mM-约 15.0mM、约 2.0mM-约 10.0mM、约 5.0mM-约 20.0mM、约 5.0mM-约 15.0mM、约 5.0mM-约 10.0mM、约 6.0-约 9.0mM、约 6.0-约 8.5mM、约 6.0-约 8.0mM、或约 6.0-约 7.5mM。

在一些实施方案中，缓冲剂在药物组合物中的摩尔浓度为约 1.0mM、约 1.5mM、约 2.0mM、约 2.5mM、约 3.0mM、约 3.5mM、约 4.0mM、约 4.5mM、约 5.0mM、约 5.5mM、约 6.0mM、约 6.5mM、约 7.0mM、约 7.5mM、约 8.0mM、约 8.5mM、约 9.0mM、约 9.5mM、约 10.0mM、约 10.5mM、约 11mM、约 12.0mM、

约 15.0mM、约 18.0mM、或约 20.0mM。

在一些实施方案中，所述的缓冲剂是磷酸盐，包括磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾、磷酸氢二铵、磷酸二氢铵、磷酸铵、磷酸氢二钠-磷酸二氢钾、磷酸氢二钠-柠檬酸中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述的磷酸盐为选自磷酸氢二钠或其水合物、磷酸二氢钠或其水合物、磷酸氢二钾或其水合物、磷酸二氢钾或其水合物。

在一些实施方案中，所述的磷酸盐是磷酸氢二钠和磷酸二氢钠的组合、磷酸氢二钾和磷酸二氢钾的组合，或者是其他的磷酸或其药学上可接受盐或其水合物的组合形成的磷酸盐缓冲液。

在一些实施方案中，磷酸盐为磷酸氢二钠和/或磷酸氢二钠水合物。其在药物组合物中的摩尔浓度为约 0.5-约 50 mM，例如约 0.5mM-约 40.0mM、约 0.5mM-约 30.0mM、约 0.5mM-约 20.0mM、约 0.5mM-约 10.0mM、约 1.0mM-约 40.0mM、约 1.0mM-约 35.0mM、约 1.0mM-约 30.0mM、约 1.0mM-约 25.0mM、约 1.0mM-约 20.0mM、约 1.0mM-约 15.0mM、约 1.0mM-约 10.0mM、约 2.0mM 至 40.0mM、约 2.0mM-约 35.0mM、约 2.0mM-约 30.0mM、约 2.0mM-约 25.0mM、约 2.0mM-约 20.0mM、约 2.0mM-约 15.0mM、约 2.0mM-约 10.0mM、约 5.0mM-约 20.0mM、约 5.0mM-约 15.0mM、约 5.0mM-约 10.0mM、约 6.0-约 9.0mM、约 6.0-约 8.5mM、约 6.0-约 8.0mM、或约 6.0-约 7.5mM。

在一些实施方案中，磷酸氢二钠和/或磷酸氢二钠水合物在药物组合物中的摩尔浓度为约 1.0mM、约 1.5mM、约 2.0mM、约 2.5mM、约 3.0mM、约 3.5mM、约 4.0mM、约 4.5mM、约 5.0mM、约 5.5mM、约 6.0mM、约 6.5mM、约 7.0mM、约 7.5mM、约 8.0mM、约 8.5mM、约 9.0mM、约 9.5mM、约 10.0mM、约 10.5mM、约 11mM、约 12.0mM、约 15.0mM、约 18.0mM、或约 20.0mM。

在一些实施方案中，氨丁三醇在药物组合物中的摩尔浓度为约 0.5-约 50 mM，例如约 0.5mM-约 40.0mM、约 0.5mM-约 30.0mM、约 0.5mM-约 20.0mM、约 0.5mM-约 10.0mM、约 1.0mM-约 40.0mM、约 1.0mM-约 35.0mM、约 1.0mM-约 30.0mM、约 1.0mM-约 25.0mM、约 1.0mM-约 20.0mM、约 1.0mM-约 15.0mM、约 1.0mM-约 10.0mM、约 2.0mM 至 40.0mM、约 2.0mM-约 35.0mM、约 2.0mM-约 30.0mM、约 2.0mM-约 25.0mM、约 2.0mM-约 20.0mM、约 2.0mM-约 15.0mM、约 2.0mM-约 10.0mM、约 5.0mM-约 20.0mM、约 5.0mM-约 15.0mM、约 5.0mM-约 10.0mM、约 6.0-约 9.0mM、约 6.0-约 8.5mM、约 6.0-约 8.0mM、或约 6.0-约 7.5mM。

在一些实施方案中，氨丁三醇在药物组合物中的摩尔浓度为约 1.0mM、约 1.5mM、约 2.0mM、约 2.5mM、约 3.0mM、约 3.5mM、约 4.0mM、约 4.5mM、

约 5.0mM、约 5.5mM、约 6.0mM、约 6.5mM、约 7.0mM、约 7.5mM、约 8.0mM、约 8.5mM、约 9.0mM、约 9.5mM、约 10.0mM、约 10.5mM、约 11mM、约 12.0mM、约 15.0mM、约 18.0mM、或约 20.0mM。

在一些实施方案中，所述的缓冲剂是柠檬酸盐，包括柠檬酸三钠、柠檬酸三钾、柠檬酸二钠、柠檬酸钙、柠檬酸镁、它们的水合物、或者它们的任意组合。

在一些实施方案中，所述的缓冲剂是柠檬酸-柠檬酸盐，包括柠檬酸-柠檬酸三钠、柠檬酸-柠檬酸钾、柠檬酸-柠檬酸钙、柠檬酸-柠檬酸镁等。

在本发明的上下文中，“枸橼酸”与“柠檬酸”意思相同，可互换使用。“枸橼酸钠”、“柠檬酸钠”和“柠檬酸三钠”意思相同，可互换使用。

在一些实施方案中，柠檬酸-柠檬酸盐缓冲剂是柠檬酸-柠檬酸三钠或其水合物，以柠檬酸和柠檬酸三钠的总摩尔量计，其在药物组合物中的摩尔浓度为约 0.5-约 50 mM，例如约 0.5mM-约 40.0mM、约 0.5mM-约 30.0mM、约 0.5mM-约 20.0mM、约 0.5mM-约 10.0mM、约 1.0mM-约 40.0mM、约 1.0mM-约 35.0mM、约 1.0mM-约 30.0mM、约 1.0mM-约 25.0mM、约 1.0mM-约 20.0mM、约 1.0mM-约 15.0mM、约 1.0mM-约 10.0mM、约 2.0mM 至 40.0mM、约 2.0mM-约 35.0mM、约 2.0mM-约 30.0mM、约 2.0mM-约 25.0mM、约 2.0mM-约 20.0mM、约 2.0mM-约 15.0mM、约 2.0mM-约 10.0mM、约 5.0mM-约 20.0mM、约 5.0mM-约 15.0mM、约 5.0mM-约 10.0mM、约 6.0-约 9.0mM、约 6.0-约 8.5mM、约 6.0-约 8.0mM、或约 6.0-约 7.5mM。

在一些实施方案中，柠檬酸三钠在药物组合物中的摩尔浓度为约 1.0mM、约 1.5mM、约 2.0mM、约 2.5mM、约 3.0mM、约 3.5mM、约 4.0mM、约 4.5mM、约 5.0mM、约 5.5mM、约 6.0mM、约 6.5mM、约 7.0mM、约 7.5mM、约 8.0mM、约 8.5mM、约 9.0mM、约 9.5mM、约 10.0mM、约 10.5mM、约 11mM、约 12.0mM、约 15.0mM、约 18.0mM、或约 20.0mM。

在一些实施方案中，以柠檬酸和柠檬酸三钠的总摩尔量计，柠檬酸-柠檬酸钠或其水合物在药物组合物中的总摩尔浓度为约 1.0mM、约 1.5mM、约 2.0mM、约 2.5mM、约 3.0mM、约 3.5mM、约 4.0mM、约 4.5mM、约 5.0mM、约 5.5mM、约 6.0mM、约 6.5mM、约 7.0mM、约 7.5mM、约 8.0mM、约 8.5mM、约 9.0mM、约 9.5mM、约 10.0mM、约 10.5mM、约 11mM、约 12.0mM、约 15.0mM、约 18.0mM、或约 20.0mM。

在一些实施方案中，在柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 4-50，例如约 1: 5-50，优选的摩尔比例为约 1: 6-50，例如摩尔比例为约 1: 1-20。在一些实施方案中，柠檬酸和柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 18。在一些实施方案中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 16。在

一些实施方案中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 14。在一些实施方案中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 12。在一些实施方案中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 10。在一些实施方案中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 9。在一些实施方案中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 8。在一些实施方案中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 7。在一些所述方案中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 6.15。

在同一个溶液体系中，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例等同于柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔浓度比例。

在一些所述方案中，柠檬酸和柠檬酸三钠的总摩尔浓度为约 7.5mM，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 6.15。

在一些所述方案中，柠檬酸和柠檬酸三钠的总摩尔浓度为约 7.5mM，柠檬酸和柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 9。

在一些所述方案中，柠檬酸和柠檬酸三钠的总摩尔浓度为约 5mM，柠檬酸和柠檬酸三钠的摩尔比例为约 1: 9。

pH 调节剂包括柠檬酸、氢氧化钠、盐酸（即，HCl 水溶液）中的一种或多种；优选为氢氧化钠和/或盐酸。

在本发明的上下文中，“HCl 水溶液”与“盐酸”意思相同，可互换使用。

在一些实施方案中，pH 调节剂为约 0.1-约 0.5M 的氢氧化钠水溶液或者 HCl 水溶液。

在一些实施方案中，pH 调节剂为约 0.1M、约 0.2M、约 0.3M、约 0.4M、或约 0.5M 的氢氧化钠水溶液。

在一些实施方案中，pH 调节剂为约 0.1M、约 0.2M、约 0.3M、约 0.4M、或式约 0.5M 的 HCl 水溶液。

在一些实施方案中，在药物组合物的制备过程中，因为调节 pH 值的需要，有可能出现交替采用 HCl 水溶液和氢氧化钠水溶液的情形。也就是说，pH 调节剂可以是 HCl 水溶液与 NaOH 水溶液的组合。在一些实施方案中，pH 调节剂可以是约 0.1-约 0.5M 的 HCl 水溶液与约 0.1-约 0.5M 的 NaOH 水溶液的组合。

[渗透压调节剂]

在一些实施方案中，药物组合物，优选药物组合物的水溶液含有渗透压调节剂。

在本发明的上下文中，渗透压调节剂与等渗调节剂可以互换。常用于药物中的渗透压调节剂均可用于本发明，只要不影响本发明药物组合物的治疗效果和稳定性即可。

在一些实施方案中，渗透压调节剂包括但不限于：盐（例如氯化钠、磷酸盐、柠檬酸盐、硼酸盐和酒石酸盐）、糖或糖醇（乳糖、海藻糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇）、氨基酸（例如 L-甘氨酸、L-组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸）、多元醇（例如甘油、1,2-丙二醇(又称丙二醇)、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇）、聚乙二醇（例如 PEG 400）、或者它们的任意组合。磷酸盐，包括磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾、磷酸氢二铵、磷酸二氢铵、磷酸铵、磷酸氢二钠-磷酸二氢钾中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述渗透压调节剂选自丙二醇、甘露醇、山梨醇、木糖醇、甘油、乳糖、海藻糖、蔗糖、葡萄糖、氯化钠、磷酸盐、柠檬酸三钠、硼酸和酒石酸钠中一种或多种。

在一些实施方案中，渗透压调节剂包括甘露醇、氯化钠、丙二醇和甘油中的一种或多种。

在一些实施方案中，药物组合物的渗透压为约 200-约 500 mOsm/kg，优选约 250-约 350 mOsm/kg，更优选为约 260-约 320 mOsm/kg。所述渗透压可以是采用渗透压摩尔浓度测定仪所测定的。

在一些实施方案中，渗透压调节剂为氯化钠。

在一些实施方案中，氯化钠浓度为约 1-20mg/mL，优选浓度约 5-20mg/mL，更优选浓度约为 6-15mg/mL，更优选为约 6-10mg/mL。

在一些实施方案中，药物组合物中氯化钠浓度为约 1mg/mL 至约 20mg/mL，例如约 1mg/mL 至约 19mg/mL，约 1mg/mL 至约 18mg/mL、约 1mg/mL 至约 17mg/mL、约 1mg/mL 至约 16mg/mL、约 1mg/mL 至约 15mg/mL、约 2mg/mL 至约 18mg/mL、约 2mg/mL 至约 17mg/mL、约 2mg/mL 至约 16mg/mL、约 2mg/mL 至约 15mg/mL、约 3mg/mL 至约 18mg/mL、约 3mg/mL 至约 17mg/mL、约 3mg/mL 至约 16mg/mL、约 3mg/mL 至约 15mg/mL、约 4mg/mL 至约 14mg/mL、约 5mg/mL 至约 13mg/mL、约 6mg/mL 至约 12mg/mL、约 7mg/mL 至约 11mg/mL、约 7mg/mL 至约 10.5mg/mL、约 7mg/mL 至约 10mg/mL、约 7mg/mL 至约 9mg/mL、约 7mg/mL 至约 9.5mg/mL、约 7mg/mL 至约 9mg/mL、约 7mg/mL 至约 8.5mg/mL、约 7.5mg/mL 至约 11mg/mL、约 7.5mg/mL 至约 10.5mg/mL、约 7.5mg/mL 至约 10mg/mL、约 7.5mg/mL 至约 9.5mg/mL、约 7.5mg/mL 至约 9.0mg/mL、约 7.5mg/mL 至约 8.5mg/mL、约 8mg/mL 至约 11mg/mL、约 8mg/mL 至约 10.5mg/mL、约 8mg/mL 至约 10mg/mL、约 8mg/mL 至约 9.5mg/mL、约 8mg/mL 至约 9mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中氯化钠的浓度为约 2mg/mL 至约 18mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中氯化钠的浓度为约 3mg/mL 至约 15mg/mL。在一些实施

方案中，药物组合物中氯化钠的浓度为约 7mg/mL 至约 10mg/mL 例如约 7.5mg/mL、约 7.6mg/mL、约 7.7mg/mL、约 7.8mg/mL、约 7.9mg/mL、约 8mg/mL、约 8.1mg/mL、约 8.2mg/mL、约 8.3mg/mL、约 8.4mg/mL、约 8.5mg/mL、约 8.6mg/mL、约 8.7mg/mL、约 8.8mg/mL、约 8.9mg/mL、约 9.0mg/mL、约 9.1mg/mL、约 9.2mg/mL、约 9.3mg/mL、约 9.4mg/mL、约 9.5mg/mL、约 9.6mg/mL、约 9.7mg/mL、约 9.8mg/mL、约 9.9mg/mL 或约 10mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中氯化钠的浓度为约 7.5mg/mL 至约 9.5mg/mL。

在一些实施方案中，渗透压调节剂为丙二醇。

在一些实施方案中，丙二醇浓度为约 5-50mg/mL，优选约 10-50mg/mL，更优选浓度约 15-40mg/mL，更优选浓度约 20-40mg/mL，更优选浓度为约 20-30mg/mL。

在一些实施方案中，药物组合物中丙二醇的浓度为约 10mg/mL 至约 20mg/mL 例如，约 10mg/mL 至约 19mg/mL、约 10mg/mL 至约 18mg/mL、约 10mg/mL 至约 17mg/mL、约 10mg/mL 至约 16mg/mL、约 10mg/mL 至约 15mg/mL、约 11mg/mL 至约 20mg/mL、约 11mg/mL 至约 19mg/mL、约 11mg/mL 至约 18mg/mL、约 11mg/mL 至约 17mg/mL、约 11mg/mL 至约 16mg/mL、约 11mg/mL 至约 15mg/mL、约 12mg/mL 至约 20mg/mL、约 12mg/mL 至约 19mg/mL、约 12mg/mL 至约 18mg/mL、约 12mg/mL 至约 17mg/mL、约 12mg/mL 至约 16mg/mL、约 12mg/mL 至约 15mg/mL、约 13mg/mL 至约 20mg/mL、约 13mg/mL 至约 19mg/mL、约 13mg/mL 至约 18mg/mL、约 13mg/mL 至约 17mg/mL、约 13mg/mL 至约 16mg/mL、或约 13mg/mL 至约 15mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中丙二醇的浓度为约 12mg/mL 至约 16mg/mL，例如约 14mg/mL。

在一些实施方案中，渗透压调节剂为甘露醇。

在一些实施方案中，药物组合物中甘露醇的浓度为约 10mg/mL 至约 60mg/mL 例如约 15mg/mL 至约 48mg/mL、约 20mg/mL 至约 48mg/mL、约 20mg/mL 至约 48mg/mL、约 25mg/mL 至约 48mg/mL、约 30mg/mL 至约 48mg/mL、约 15mg/mL 至约 40mg/mL、约 15mg/mL 至约 35mg/mL、约 20mg/mL 至约 40mg/mL、约 20mg/mL 至约 35mg/mL、约 25mg/mL 至约 40mg/mL、约 25mg/mL 至约 35mg/mL、约 30mg/mL 至约 40mg/mL、约 35mg/mL 至约 40mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中甘露醇的浓度为约 25mg/mL、约 25.5mg/mL、约 26mg/mL、26.5mg/mL、约 27mg/mL、约 27.5mg/mL、约 28mg/mL、约 28.5mg/mL、约 29mg/mL、约 29.5mg/mL、约 30mg/mL、30.5mg/mL、约 31mg/mL、约 31.5mg/mL、约 32mg/mL、约 32.5mg/mL、约 33mg/mL、33.5mg/mL、约 34mg/mL、34.5mg/mL、约 35mg/mL、35.5mg/mL、约 36mg/mL、36.5mg/mL、约 37mg/mL、37.5mg/mL、

约 38mg/mL、38.5mg/mL、约 39mg/mL、39.5mg/mL、约 40mg/mL、约 41mg/mL、约 41.5mg/mL、约 42mg/mL、约 42.5mg/mL、约 43mg/mL、约 43.5mg/mL、约 44mg/mL、约 44.5mg/mL、约 45mg/mL、约 45.5mg/mL、约 46mg/mL、约 46.5mg/mL、约 47mg/mL、约 47.5mg/mL、约 48mg/mL、约 48.5mg/mL、约 49mg/mL、约 49.5mg/mL、或约 50mg/mL。

[防腐剂]

本发明的药物组合物可任选包含防腐剂。

在一些实施方案中，药物组合物含有防腐剂。

在一些实施方案中，药物组合物不含防腐剂。

在本发明的上下文中，防腐剂与抑菌剂可以互换。常用于药物中的防腐剂均可用于本发明，只要不影响本发明药物组合物的治疗效果和稳定性即可。

在一些实施方案中，防腐剂包括苯酚、间甲酚、甲酚、苯氧乙醇、三氯叔丁醇、苯甲醇、苯甲酸酯衍生物、以及它们的任意组合。

在一些实施方案中，防腐剂包括苯酚、间甲酚、甲酚、三氯叔丁醇、苯甲醇、以及它们的任意组合。在一些实施方案中，药物组合物中间甲酚的浓度为约 0.10 mg/mL 至约 10.00 mg/mL，例如约 0.5mg/mL 至约 9.00 mg/mL、约 1.0 mg/mL 至约 8.00 mg/mL、约 1.5mg/mL 至约 7.00 mg/mL、约 2.0 mg/mL 至约 6.00 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中间苯酚的浓度为约 0.50mg/mL、约 1.00 mg/mL、约 2.00 mg/mL、约 2.10 mg/mL、约 2.20 mg/mL、约 2.30 mg/mL、约 2.40 mg/mL、约 2.50 mg/mL、约 2.60 mg/mL、约 2.70 mg/mL、约 2.80 mg/mL、约 2.90 mg/mL、约 3.00 mg/mL、约 3.50mg/mL、约 4.00 mg/mL、约 4.50 mg/mL、约 5.00 mg/mL、约 5.50 mg/mL、约 6.0mg/mL、约 6.5mg/mL、约 7.0mg/mL、约 7.5mg/mL、约 8.0mg/mL、约 8.5mg/mL、约 9.0mg/mL、约 9.5mg/mL、或约 10.0mg/mL。

在一些实施方案中，药物组合物中苯酚的浓度为约 0.10 mg/mL 至约 10.00 mg/mL，例如约 1.0mg/mL 至约 9.00 mg/mL、约 2.0 mg/mL 至约 8.00 mg/mL、约 3.0mg/mL 至约 7.00 mg/mL、约 4.0 mg/mL 至约 6.00 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中苯酚的浓度为约 0.50mg/mL、约 0.60mg/mL、约 1.00 mg/mL、约 2.00 mg/mL、约 3.00 mg/mL、约 4.00 mg/mL、约 4.10 mg/mL、约 4.20 mg/mL、约 4.30 mg/mL、约 4.40 mg/mL、约 4.50 mg/mL、约 4.60 mg/mL、约 5.0mg/mL、约 5.5mg/mL、约 6.0mg/mL、约 6.5mg/mL、约 7.0mg/mL、约 7.5mg/mL、约 8.0mg/mL、约 8.5mg/mL、约 9.0mg/mL、约 9.5mg/mL、或约 10.0mg/mL。

在一些实施方案中，药物组合物中苯甲醇的浓度为约 0.10 mg/mL 至约 10.00 mg/mL，例如约 0.5mg/mL 至约 9.00 mg/mL、约 1.0 mg/mL 至约 8.00 mg/mL、约

1.5mg/mL 至约 7.00 mg/mL、约 2.0 mg/mL 至约 6.00 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中苯甲醇的浓度为约 0.50mg/mL、约 1.00 mg/mL、约 2.00 mg/mL、约 2.10 mg/mL、约 2.20 mg/mL、约 2.30 mg/mL、约 2.40 mg/mL、约 2.50 mg/mL、约 2.60 mg/mL、约 2.70 mg/mL、约 2.80 mg/mL、约 2.90 mg/mL、约 3.00 mg/mL、约 3.50mg/mL、约 4.00 mg/mL、约 4.50 mg/mL、约 5.00 mg/mL、约 5.50 mg/mL、约 6.0mg/mL、约 6.5mg/mL、约 7.0mg/mL、约 7.5mg/mL、约 8.0mg/mL、约 8.5mg/mL、约 9.0mg/mL、约 9.5mg/mL、或约 10.0mg/mL。

[抗氧化剂]

本发明的药物组合物可任选包含抗氧化剂，

在一些实施方案中，药物组合物含有抗氧化剂。

在一些实施方案中，药物组合物不含抗氧化剂。

常用于药物中的抗氧化剂均可用于本发明，只要不影响本发明药物组合物的治疗效果和稳定性即可。

在一些实施方案中，抗氧化剂选自维生素 E、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、叔丁基对羟基茴香醚、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠或它们的组合。

在一些实施方案中，药物组合物中不含有维生素 E、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、叔丁基对羟基茴香醚、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠。

[稳定剂]

本发明的药物组合物可任选包含稳定剂，

在一些实施方案中，药物组合物含有稳定剂，用以抑制多肽化学降解或聚合、物理聚集或析出。

在一些实施方案中，药物组合物不含有稳定剂。

常用于药物中的稳定剂或表面活性剂均可用于本发明，只要不影响本发明药物组合物的治疗效果和稳定性即可。

本发明制剂可以包括稳定剂，可选自本领域常规表面活性剂、氨基酸、多糖、金属螯合剂，例如非离子型表面活性剂和/或离子型表面活性剂，具体实例可以是脂质辅料(例如油酰聚氧乙烯甘油酯 Labrafil、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 Labrasol、丙二醇二辛酸癸酸酯 Labrafac、Gelucire)、聚山梨酯(例如聚山梨酯 20 和聚山梨酯 80)，泊洛沙姆(例如泊洛沙姆 188)，Triton，十二烷基硫酸钠(SDS)，月桂基硫酸钠，辛基糖苷钠，月桂基-、肉豆蔻基-、亚油基-或硬脂酰基-磺基甜菜碱，月桂基-、肉豆蔻基-、亚油基-或硬脂酰基-肌氨酸，亚油基-、肉豆蔻基或鲸蜡基-甜菜碱，月桂酰氨基丙基-、椰油酰氨基丙基-、亚油酰氨基丙基-、肉豆蔻酰

氨基丙基-、棕榈酰氨基丙基-、或异硬脂酰氨基丙基-甜菜碱（例如月桂酰氨基丙基），肉豆蔻酰氨基丙基-、棕榈酰氨基丙基-、或异硬脂酰氨基丙基-二甲胺，甲基椰油基牛磺酸钠或甲基油基牛磺酸二钠，和聚乙二醇、聚丙二醇、及乙二醇和丙二醇共聚物（例如 Pluronic PF68 等）。其中，优选为聚山梨酯，更优选聚山梨酯 80。基于药物组合物的总体积，表面活性剂的含量可以为约 0.01mg/mL-约 50mg/mL，优选约 0.5mg/mL-50mg/mL。

在一些实施方案中，稳定剂选自吐温（例如吐温-40）、泊洛沙姆、氨基酸（例如甘氨酸、组氨酸）、或它们的任意组合。

在一些实施方案中，药物组合物不包含甘氨酸和吐温。

在一些实施方案中，药物组合物不包含泊洛沙姆和组氨酸。

[药物组合物的治疗疾病的用途、制药用途、以及治疗疾病的方法]

在一些实施方案中，本发明提供药物组合物在制备用于预防或治疗疾病的药物中的用途。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物用于预防或治疗疾病。

在一些实施方案中，本发明提供预防或治疗疾病的方法，其包括向有需要的人或动物施用有效量的根据本发明的药物组合物。

在一些实施方案中，所述疾病包括糖尿病、肥胖症、与糖尿病相关的疾病、和/或与肥胖症相关的疾病。

在一些实施方案中，所述药物组合物的单位剂量为约 0.1mg 至约 0.5mg 或约 0.5mg 至约 50mg，例如约 1-约 40mg、约 10-35mg、约 20-30mg、约 0.5mg、约 1mg、约 1.5mg、约 2mg、约 2.5mg、约 3mg、约 3.5mg、约 4mg、约 5mg、约 10mg、约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 30mg、约 35mg、约 40mg 或约 45mg。在本发明的上下文中，“单位剂量”与“单位给药剂量”是同义词，可互换使用，指的是一个单剂量给药包装中药物组合物的量，或者指一个多剂量给药包装中可独立给药制剂单元中药物组合物的量。

在一些实施方案中，所述疾病包括以下中的一种或多种：非胰岛素依赖性糖尿病/II 型糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝、肝脂肪变性、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病、胰岛素抵抗、与胰岛素抵抗相关的血脂异常、和/或与糖尿病相关的血脂异常。

在一些实施方案中，所述疾病包括以下中的一种或多种：症状性肥胖症、基于单纯性肥胖的肥胖症、与肥胖症有关的疾病状态或疾病、进食障碍、糖尿病（例如，I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠期的糖尿病、肥胖性糖尿病）、高脂质血症（例如，高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高 LDL-胆固醇血、低 HDL-胆固醇血、饭

后高血脂症)、高血压症、心力衰竭、糖尿病的并发症,例如,神经病、肾病、视网膜病、糖尿病性心肌病、白内障、巨血管病、骨质减少、高渗性糖尿病性昏迷、传染病(例如,呼吸道感染、尿路感染、肠胃感染、表皮软组织感染、下肢感染)、糖尿病性坏疽、口干症、听觉减退、脑血管病症、周围血液循环病症、代谢性综合症(具有三个或多个选自高甘油三酯血症(TG)、低 HDL 胆固醇血症(HDL-C)、高血压症、腹部肥胖症和葡萄糖耐量削弱的疾病状态)、肌肉减少,等等。

在一些实施方案中,所述疾病包括以下中的一种或多种:内分泌肥胖症(例如,柯兴氏综合征、甲状腺机能减退、胰岛瘤、肥胖性 II 型糖尿病、假甲状旁腺机能减退、性腺机能减退)、中心性肥胖症(例如,丘脑下部性肥胖、额叶综合征、克-列二氏综合征)、遗传性肥胖症(例如, Prader-Willi 综合征、劳-穆-比三氏综合征)、药物诱导的肥胖症(例如, 甾体、吩噻嗪、胰岛素、磺酰脲(SU)药物、 β -阻断剂诱导的肥胖症),等等。

在一些实施方案中,与肥胖症有关的疾病状态或疾病包括:葡萄糖耐量病症、糖尿病(尤其是 II 型糖尿病、肥胖性糖尿病)、脂类代谢异常(与上述高脂质血症同义)、高血压症、心力衰竭、高尿酸血、脂肪肝(包括非酒精性肝炎)、冠心病(心肌梗塞、心绞痛)、脑梗塞(脑血栓、短暂性大脑缺血性发作)、骨/关节疾病(膝盖骨关节炎、髋骨关节炎、变形性脊椎炎、腰痛)、睡眠无呼吸综合症/Pickwick 综合症、月经紊乱(月经周期异常、闭经、异常的月经症状)、代谢性综合症,等等。

本发明所述的“有效量”或“治疗有效量”是本发明药物组合物的量或剂量,其以单个或多个剂量施用给动物或人时,在诊断或治疗的动物中提供期望的效果。

本发明所述的“治疗”包括减弱、抑制、逆转、减缓、延缓或停止现有病况、疾病、病症或症状的进程或严重程度。本发明所述的“预防”包括减少获得特定疾病、疾病状况或病症的风险。

除非另有说明或明显矛盾,本发明药物组合物可以施用于人和动物(包括宠物)。动物包括猴、鼠、犬、猫、兔、猪、羊驼、马、羊和牛等。

[容器和试剂盒]

在一些实施方案中,本发明提供一种制品或试剂盒,其包含容器,以及装有本发明药物组合物的容器。

在一些实施方案中,容器为弹性密封组件密封的硼硅玻璃材质的模制瓶或管制瓶,例如西林瓶、卡式瓶、预灌封玻璃针、预充针。“预填充式注射器”指在分配给将对患者施用药物的最终用户前填充有药物组合物(即含有本发明所述 GLP-1/GIP 双激动剂的制剂)的注射器。预填充式注射器或者预装针通常包括:药物容纳容器,其形成注射器主体的一部分(即注射器筒)。如本发明所用术语

“预填充式玻璃注射器”指预填充的注射器，其中至少注射器筒是由玻璃制成的。

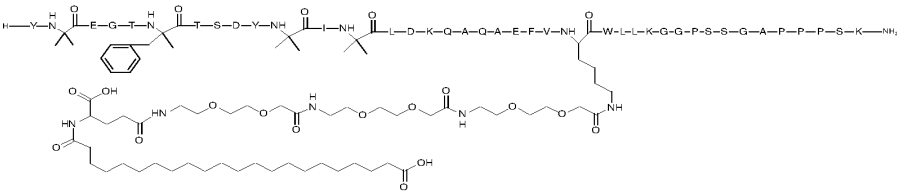
在本发明的上下文中，“预充式”、“预填充式”和“预灌封”意思相同，可以互换使用。

在一些实施方案中，容器为注射笔或装置，便于准确安全便捷给药的装置。

[包含多肽化合物 P016 的药物组合物的具体实施方案]

实施方案 1. 一种药物组合物，所述药物组合物的 pH 为约 5.8-约 9.0，并且所述药物组合物包含约 0.1-约 50mg/mL 的以下多肽化合物：

化合物 P016 (SEQ ID NO:7)：H-Tyr¹-Aib²-Glu³-Gly⁴-Thr⁵-αMePhe⁶-Thr⁷-Ser⁸-Asp⁹-Tyr¹⁰-Aib¹¹-Ile¹²-Aib¹³-Leu¹⁴-Asp¹⁵-Lys¹⁶-Gln¹⁷-Ala¹⁸-Gln¹⁹-Ala²⁰-Glu²¹-Phe²²-Val²³-Lys²⁴(AEEA-AEEA-AEEA-γGlu-CO-(CH₂)₂₀-COOH)-Trp²⁵-Leu²⁶-Leu²⁷-Lys²⁸-Gly²⁹-Gly³⁰-Pro³¹-Ser³²-Ser³³-Gly³⁴-Ala³⁵-Pro³⁶-Pro³⁷-Pro³⁸-Ser³⁹-Lys⁴⁰-NH₂



实施方案 2. 如实施方案 1 所述的药物组合物，其中所述药物组合物为水溶液，基于所述水溶液的总体积，所述多肽化合物在所述水溶液中的浓度为至少 10mg/mL。

实施方案 3. 如实施方案 1 或 2 所述的药物组合物，其中所述药物组合物还含有渗透压调节剂、缓冲剂和水、以及任选存在的 pH 调节剂。

实施方案 4. 如权利要求 3 所述的药物组合物，其中所述缓冲剂选自磷酸氢二钠、氨丁三醇、柠檬酸三钠、柠檬酸三钠二水合物、柠檬酸-柠檬酸三钠、柠檬酸一水合物-柠檬酸三钠二水合物、及它们的组合。

实施方案 5. 如实施方案 3 或 4 所述的药物组合物，其中基于所述水溶液的的总体积，所述缓冲剂的摩尔浓度为约 0.5-约 50mM。

实施方案 6. 如实施方案 3-5 中任一项所述的药物组合物，其中所述的渗透压调节剂选自甘露醇、氯化钠、丙二醇、及它们的组合。

实施方案 7. 如实施方案 3-6 中任一项所述的药物组合物，其中基于所述水溶液的的总体积，所述渗透压调节剂的含量为约 1-约 100mg/mL。

实施方案 8. 如实施方案 3-7 中任一项所述的药物组合物，其中所述 pH 调节剂为氢氧化钠水溶液或盐酸。

实施方案 9. 如实施方案 1-8 中任一项所述药物组合物，其中所述药物组合物为水溶液，基于所述水溶液的总体积，所述药物组合物包含：

约 0.1-约 50 mg/mL，例如约 1-约 40mg/mL 的化合物 P016，

总摩尔浓度为 0.5-约 50mM 的柠檬酸和柠檬酸三钠，优选约 1.0-约 10mM 的柠檬酸-柠檬酸三钠，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比为约 1:4-50，优选约 1:4-20，约 1-约 100 mg/mL 的甘露醇，

任选存在的氢氧化钠水溶液或盐酸，和
水，

其中所述水溶液的 pH 值为约 5.8-约 9.0，优选约 6.0-约 8.8，更优选约 6.5-约 7.4。

实施方案 10. 一种药剂盒/试剂盒，其包含容器，以及容纳在所述容器中的根据实施方案 1-9 中任一项所述的药物组合物。

实施方案 11. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的药物组合物的用途，其用于制备治疗疾病的药物，所述疾病例如是糖尿病或者肥胖症。

实施方案 12. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的药物组合物，其用于治疗疾病，所述疾病例如是糖尿病或者肥胖症。

实施方案 13. 提供预防或治疗疾病的方法，其包括向有需要的人或动物施用有效量的根据实施方案 1-10 中任一项所述的药物组合物，所述疾病例如是糖尿病或者肥胖症。

以下实施例旨在对本发明进行具体说明，不对本发明的范围构成限制。

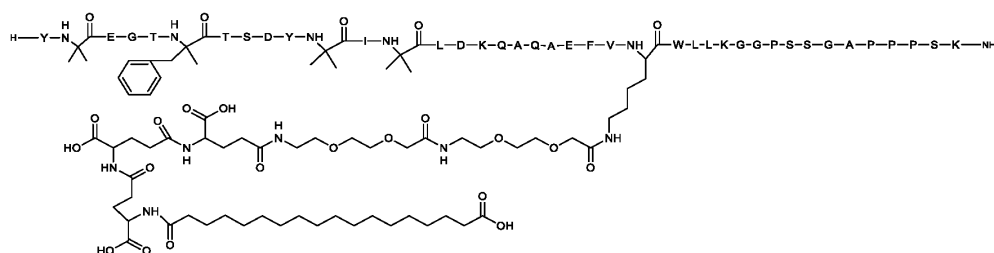
实施例

[多肽化合物的制备]

[化合物制备实施例 1--多肽化合物 P015 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 α MePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ -Glu)₃-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (多肽化合物 P015, SEQ ID NO:6)。



除了残基 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 之外，上述结构含有标准单字母氨基酸代码，其中 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 氨基酸残基的结构已经展开。

其制备方法采用 Fmoc 固相多肽合成策略，方法包括：

(1) 肽树脂中间体 1 的合成

取 Fmoc-Rink Linker-Nle-MBHA 树脂 ($S=0.49$ mmol/g)，适量 DCM 溶胀，并用 DCM 洗涤 2-3 次，20% PIP/DMF 溶液去保护 30 min，过滤洗涤，得到去 Fmoc 的 NH_2 -Rink linker-Nle-MBHA 树脂，抽干溶剂备用。

分别取 4 当量 Fmoc-Lys(Boc)-OH 和 HOBt，适量 DMF/DCM 溶解；另取 4 当量的 DIC，用 DCM 稀释一倍，于搅拌下缓慢加至 DMF/DMC 溶液中，于 $-5\sim 0^\circ\text{C}$ 下搅拌反应不少于 60 分钟，活化后的备用。

将活化的 Fmoc-Lys(Boc)-OH 溶液加至 NH_2 -Rink linker-Nle-MBHA 树脂，反应温度控制在 $10\sim 30^\circ\text{C}$ ，偶联反应 $240\sim 480$ min，过滤洗涤，得 Fmoc-Lys(Boc)-Rink linker-Nle-MBHA 树脂，用 20% PIP/DMF 溶液去保护 30 min，过滤洗涤，得到去 Fmoc 的 Lys(Boc)-Rink linker-Nle-MBHA 树脂。

同样如反应条件，依次从 C 端第二个氨基酸开始逐个偶联到 N 端，遇到偶联不完全的（显色反应），采用 HBTU/DIEA 进行第二次缩合，确保每个氨基酸缩合完全。依次偶联顺序为 Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ala-OH.H₂O、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Gly-Gly-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Lys(Mtt)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH.H₂O、Fmoc-Ala-OH.H₂O、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Ala-OH.H₂O、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc- α -Me-Phe-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-Gly-OH、Fmoc-Aib-OH、Boc-Tyr(tBu)-OH。

得到：

Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-

Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Mtt)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Rink Linker-Nle-MBHA Resin

在上述缩合完全，用 50% HFIP/DCM 溶液去除 Mtt 保护 30 分钟，再洗涤过滤，得到肽树脂中间体 1：

Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Rink Linker-Nle-MBHA Resin。

(2) 修饰链修饰步骤

取 4 当量 Fmoc-AEEA-OH 和 HOBt 用适量 DMF/DCM 溶解；另取 4 当量 DIC，用 DCM 稀释一倍，搅拌下慢慢加入至 DMF/DCM 溶液中，于 -5~0℃ 环境中搅拌反应不少于 60 分钟，活化后的备用。

将活化后的 Fmoc-AEEA-OH 溶液，加入至事先溶胀洗涤好的肽树脂中间体 1，反应温度控制在 10~30℃，偶联反应 240~480 分钟，过滤洗涤，用 20% PIP/DMF 溶液去 Fmoc 保护 30 min，过滤洗涤。按照如上反应条件，依次将活化后的 Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH 和十八烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护，用 DCM 洗涤干燥，得到 P015 肽树脂：

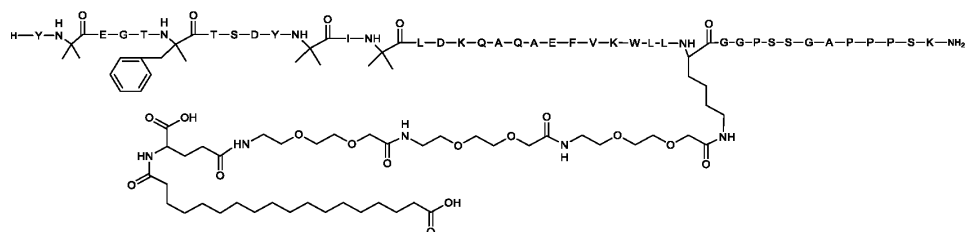
Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(tBuO-St ϵ - γ -Glu(α -OtBu)- γ -Glu(α -OtBu)- γ -Glu(α -OtBu)-AEEA-AEEA)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Rink-Linker-Nle-MBHA Resin。

取 P015 肽树脂，加入 12-15 mL/克肽树脂的裂解剂(TFA:EDT:TIS:H₂O，体积比 94:2:2:2)，25±5℃ 搅拌反应 4 小时，反应混合物使用砂芯漏斗过滤，收集滤液，树脂再用少量 TFA 洗涤 3 次，合并滤液后减压浓缩，加入甲基叔丁基醚 (MBTE) 沉淀，再用 MBTE 洗涤 3-4 次，挥干 MTBE，室温减压干燥粗品至恒重，得 P015 粗品，经后续纯化，干燥获得 P015 样品 (质谱 MS: 5255.2)。

[化合物制备实施例 2—多肽化合物 P019 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K；

其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 αMePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 28 的 K 通过用 [2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (多肽化合物 P019, SEQ ID NO:10)。



除了残基 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 之外，上述结构含有标准单字母氨基酸代码，其中 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 氨基酸残基的结构已经展开。

其制备方法采用 Fmoc 固相多肽合成策略, 方法包括:

(1) 肽树脂中间体 2 的合成

取 Fmoc-Rink Linker-Nle-MBHA 树脂 ($S=0.49\text{ mmol/g}$), 适量 DCM 溶胀, 并用 DCM 洗涤 2-3 次, 20% PIP/ DMF 溶液去保护 30 min, 洗涤过滤, 得到去 Fmoc 的 NH_2 -Rink linker-Nle-MBHA 树脂, 抽干溶剂备用。

分别取 4 当量 Fmoc-Lys(Boc)-OH 和 HOBT, 适量 DMF/DCM 溶解; 另取 4 当量 DIC, 用 DCM 稀释一倍, 于搅拌下缓慢加至 DMF/DMC 溶液中, 于 -5~0℃ 下搅拌反应不少于 60 分钟, 活化后的备用。

将活化的 Fmoc-Lys(Boc)-OH 溶液加至 NH₂-Rink linker-Nle-MBHA 树脂, 反应温度控制在 10-30℃, 偶联反应 240~480 min, 过滤洗涤, 得 Fmoc-Lys(Boc)-Rink linker-Nle-MBHA 树脂, 用 20% PIP/ DMF 溶液去保护 30 min, 过滤洗涤, 得到去 Fmoc 的 Lys(Boc)-Rink linker-Nle-MBHA 树脂。

同样如反应条件，依次从 C 端第二个氨基酸开始逐个偶联到 N 端，遇到偶联不完全的（显色反应），采用 HBTU/DIEA 进行第二次缩合，确保每个氨基酸缩合完全。依次偶联顺序为 Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ala-OH.H₂O、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Gly-Gly-OH、Fmoc-Lys(Mtt)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH.H₂O、Fmoc-Ala-OH.H₂O、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Ala-OH.H₂O、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc- α -Me-Phe-OH、

Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-Gly-OH、Fmoc-Aib-OH、Boc-Tyr(tBu)-OH。

得到：

Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Mtt)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Rink Linker-Nle-MBHA Resin

在上述缩合完全，用 50% HFIP/DCM 溶液去除 Mtt 保护 30 分钟，再洗涤过滤，得到肽树脂中间体 2：

Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Rink Linker-Nle-MBHA Resin。

(2) 修饰链修饰步骤

取 4 当量 Fmoc-AEEA-OH 和 HOBt 用适量 DMF/DCM 溶解；另取 4 当量 DIC，用 DCM 稀释一倍，搅拌下慢慢加入至 DMF/DCM 溶液中，于 -5~0℃ 环境中搅拌反应不少于 60 分钟，活化后的备用。

将活化后的 Fmoc-AEEA-OH 溶液，加入至事先溶胀洗涤好的肽树脂中间体 2，反应温度控制在 10~30℃，偶联反应 240~480 分钟，过滤洗涤，用 20% PIP/DMF 溶液去 Fmoc 保护 30 min，过滤洗涤。按照如上反应条件，依次将活化后的 Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH 和十八烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护，用 DCM 洗涤干燥，得到 P019 肽树脂：

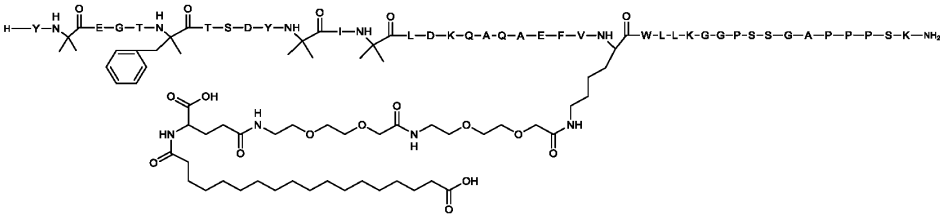
Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(tBuO-Ste- γ -Glu(α -OtBu)-AEEA-AEEA-AEEA)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Rink-Linker-Nle-MBHA Resin。

取 P019 肽树脂，加入 12-15 mL/克肽树脂的裂解剂(TFA:EDT:TIS:H₂O，体积比 94:2:2:2)，25±5℃ 搅拌反应 4 小时，反应混合物使用砂芯漏斗过滤，收集滤液，树脂再用少量 TFA 洗涤 3 次，合并滤液后减压浓缩，加入甲基叔丁基醚 (MTBE) 沉淀，再用 MTBE 洗涤 3-4 次，挥干 MTBE，室温减压干燥粗品至恒重，得化合物 P019 粗品，经后续纯化，干燥获得多肽化合物 P019 样品 (质谱 MS: 5142.0)。

[化合物制备实施例 3—多肽化合物 P007 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 αMePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(多肽化合物 P007, SEQ ID NO:2)。



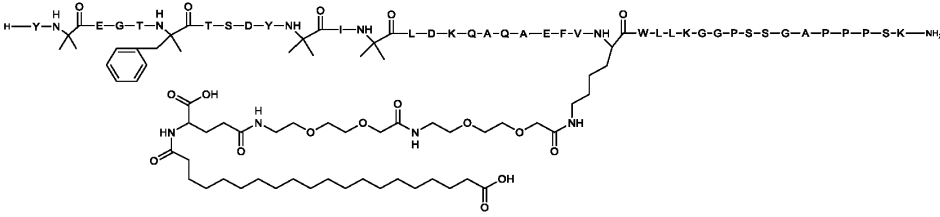
除了残基 Aib2、αMePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 之外, 上述结构含有标准单字母氨基酸代码, 其中 Aib2、αMePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 氨基酸残基的结构已经展开。

与以上化合物制备实施例 1 中所述类似地, 采用肽树脂中间体 1, 进行制备步骤, 合成本发明的多肽化合物 P007 (质谱 MS: 4997.2)。区别在于修饰链的修饰过程是依次将 Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-Glu(α-OtBu)-OH 和十八烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护, 用 DCM 洗涤干燥, 得到 P007 肽树脂, 其他步骤类似。

[化合物制备实施例 4--多肽化合物 P013 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 αMePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(多肽化合物 P013, SEQ ID NO:4)。



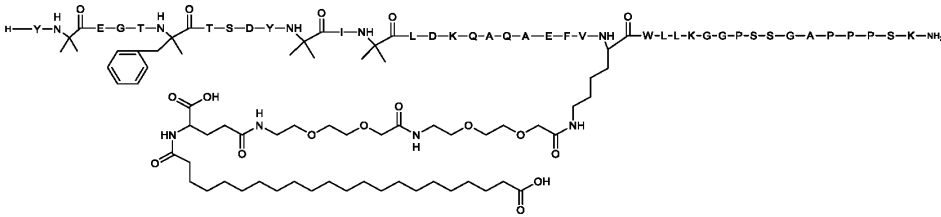
除了残基 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 之外，上述结构含有标准单字母氨基酸代码，其中 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 氨基酸残基的结构已经展开。

与以上化合物制备实施例 1 中所述类似地，采用肽树脂中间体 1，进行制备步骤，合成本发明的多肽化合物 P013（质谱 MS：5025.2）。区别在于修饰链的修饰过程是依次将 Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH 和二十烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护，用 DCM 洗涤干燥，得到 P013 肽树脂，其他步骤类似。

[化合物制备实施例 5—多肽化合物 P014 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K；

其中 X₁ 是 Aib；X₂ 是 α MePhe；X₃ 是 Aib；X₄ 是 Aib；在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺（多肽化合物 P014，SEQ ID NO:5）。



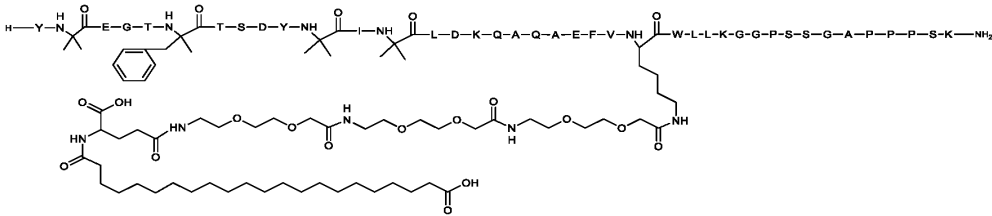
除了残基 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 之外，上述结构含有标准单字母氨基酸代码，其中 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 氨基酸残基的结构已经展开。

与以上化合物制备实施例 1 中所述类似地，采用肽树脂中间体 1，进行制备步骤，合成本发明的多肽化合物 P014（质谱 MS：5052.4）。区别在于修饰链的修饰过程是依次将 Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH 和二十二烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护，用 DCM 洗涤干燥，得到 P014 肽树脂，其他步骤类似。

[化合物制备实施例 6—多肽化合物 P016 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K；

其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 αMePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(多肽化合物 P016, SEQ ID NO:7)。



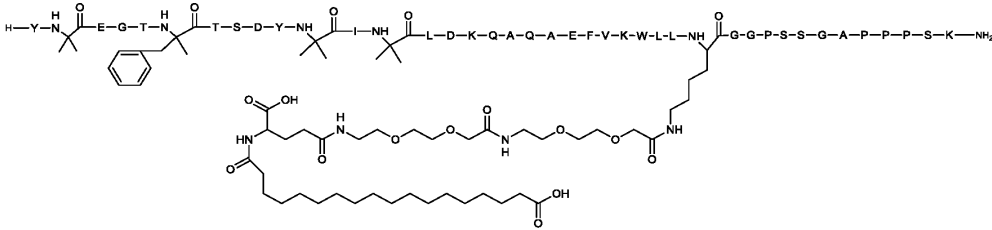
除了残基 Aib2、αMePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 之外, 上述结构含有标准单字母氨基酸代码, 其中 Aib2、αMePhe6、Aib11、Aib13 和 K24 氨基酸残基的结构已经展开。

与以上化合物制备实施例 1 中所述类似地, 采用肽树脂中间体 1, 进行制备步骤, 合成本发明的多肽化合物 P016 (质谱 MS: 5198.0)。区别在于修饰链的修饰过程是依次将 Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-Glu(α-OtBu)-OH 和二十二烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护, 用 DCM 洗涤干燥, 得到 P016 肽树脂, 其他步骤类似。

[化合物制备实施例 7—多肽化合物 P008 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 αMePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(多肽化合物 P008, SEQ ID NO:2)。



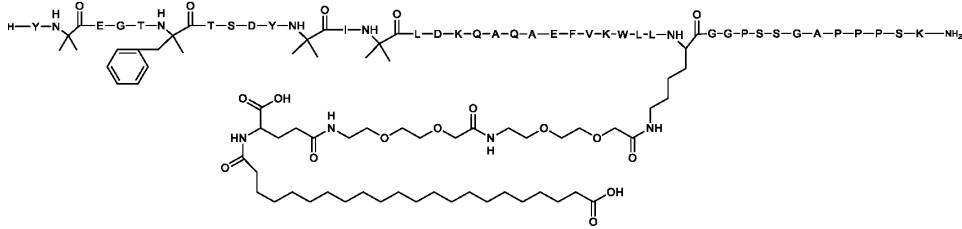
除了残基 Aib2、αMePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 之外, 上述结构含有标准单字母氨基酸代码, 其中 Aib2、αMePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 氨基酸残基的结构已经展开。

与以上化合物制备实施例 2 中所述类似地, 采用肽树脂中间体 2, 进行制备步骤, 合成本发明的多肽化合物 P008 (质谱 MS: 4996.8)。区别在于修饰链的修饰过程是依次将 Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH 和十八烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护, 用 DCM 洗涤干燥, 得到 P008 肽树脂, 其他步骤类似。

[化合物制备实施例 8—多肽化合物 P017 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 α MePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (多肽化合物 P017, SEQ ID NO:8)。



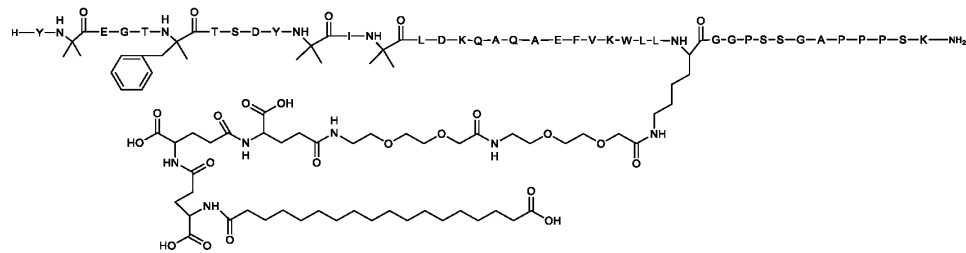
除了残基 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 之外, 上述结构含有标准单字母氨基酸代码, 其中 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 氨基酸残基的结构已经展开。

与以上化合物制备实施例 2 中所述类似地, 采用肽树脂中间体 2, 进行制备步骤, 合成本发明的多肽化合物 P017 (质谱 MS: 5052.8)。区别在于修饰链的修饰过程是依次将 Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-AEEA-OH, Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH 和二十二烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护, 用 DCM 洗涤干燥, 得到 P017 肽树脂, 其他步骤类似。

[化合物制备实施例 9—多肽化合物 P018 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 α MePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ -Glu)₃-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (多肽化合物 P018, SEQ ID NO:9)。



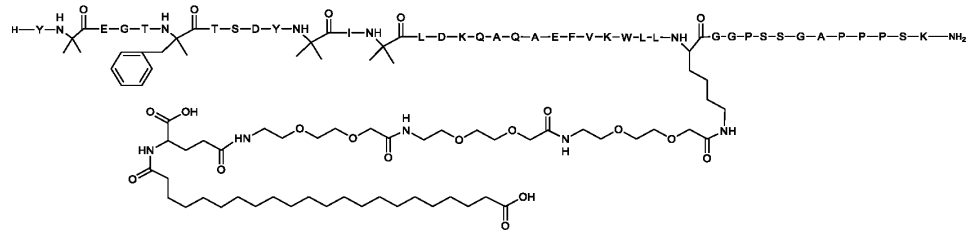
除了残基 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 之外，上述结构含有标准单字母氨基酸代码，其中 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 氨基酸残基的结构已经展开。

与以上化合物制备实施例 2 中所述类似地，采用肽树脂中间体 2，进行制备步骤，合成本发明的多肽化合物 P018（质谱 MS：5255.2）。区别在于修饰链的修饰过程是依次将 Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH 和十八烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护，用 DCM 洗涤干燥，得到 P018 肽树脂，其他步骤类似。

[化合物制备实施例 10—多肽化合物 P020 的制备]

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K；

其中 X₁ 是 Aib；X₂ 是 α MePhe；X₃ 是 Aib；X₄ 是 Aib；在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺（多肽化合物 P020，SEQ ID NO:11）。



除了残基 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 之外，上述结构含有标准单字母氨基酸代码，其中 Aib2、 α MePhe6、Aib11、Aib13 和 K28 氨基酸残基的结构已经展开。

与以上化合物制备实施例 2 中所述类似地，采用肽树脂中间体 2，进行制备步骤，合成本发明的多肽化合物 P020（质谱 MS：5198.4）。区别在于修饰链的修饰过程是依次将 Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-AEEA-OH，Fmoc-Glu(α -OtBu)-OH 和二十二烷二酸单叔丁酯在树脂上进行偶联、Fmoc 脱保护，用

DCM 洗涤干燥，得到 P020 肽树脂，其他步骤类似。

本发明的一些实施方案中，肽树脂中间体 3，参考实施例 1 中的肽树脂中间体 1 的制备方法得肽树脂中间体 3（第 16 位 Lys 接修饰链的肽树脂中间体）：

Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-αMePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Rink Linker-Nle-MBHA Resin

肽树脂中间体 4，参考化合物制备实施例 1 中的肽树脂中间体 1 的制备方法得肽树脂中间体 4（第 40 位 Lys 接修饰链的肽树脂中间体）：

Boc-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-αMePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys-Rink Linker-Nle-MBHA Resin

[多肽化合物的药效学]

[药效学实施例 1] 多肽化合物在 db/db 小鼠中的药效学

本研究通过 db/db 小鼠单次皮下给药，检测小鼠血糖、摄食量、体重变化，以阐明本发明化合物降糖作用及药效持续时间，并与阳性对照 Tirzepatide、P001 进行比较。在本研究中，使用 8-9 周龄的雄性 db/db 小鼠。db/db 小鼠安置于温度（20-26℃）、湿度（40-70%）控制的独立通气笼盒 IVC 设施中，12h:12h 光/暗循环控制，可自由获取食物和水。经尾尖取血，罗氏血糖仪检测基础血糖，根据初始血糖和初始体重随机分组（n=6 /组），各组具有相似的体重和血糖。

本发明的化合物（10 nmol/kg）或阳性对照 Tirzepatide（10 nmol/kg）、P001（10 nmol/kg）用溶媒（含 0.1% Tween20 的 PBS，pH 7.2-7.4）溶解。皮下单次给药后，记录设置时间点（0-120 h，化合物的随机血糖与 Vehicle 组没有区别时停止记录该化合物的随机血糖）的随机血糖，以及每日的体重和摄食量。数据结果使用 GraphPad Prism8 进行统计学分析，采用 T-TEST 对各组之间的统计学差异进行分析，P<0.05 被认为差异具有显著性。

降糖持续时间：化合物的随机血糖与 Vehicle 组具有显著性差异（P<0.05）的最长时间。

表 1-1 化合物的降糖持续时间

组别	化合物	降糖持续时间（h）
组 1	P001*	32

	Tirzepatide	56
	P007	56
	P008	72
	P014	104
	P019	56
组 2	Tirzepatide	48
	P013	72
	P015	32
	P016	104
	P017	72
	P018	48
	P020	104

*化合物 P001 (SEQ ID NO:1) 具有与式 I 相同的肽链，但是在 24K 和 28K 处，均不具有侧链 ε-氨基的化学修饰。

与 P001 相比，本发明化合物降糖持续时间比 P001 长 24 h 及以上 (P007、P008、P014、P019)，甚至 40 小时以上 (P008、P014)，72 小时以上 (P014)。

与 Tirzepatide 相比，本发明化合物降糖持续时间相当或更长 (P007、P008、P013、P014、P016、P017、P018、P019、P020)，甚至长 16 小时及以上 (P008、P013、P014、P016、P017、P020)，长 24 小时及以上 (P013、P014、P016、P017、P020)，长 48 小时及以上 (P014、P016、P020)，长 56 小时及以上 (P016、P020)。

和 P001 相比较：基于上述方法所述试验，在试验周期内，在降糖药效上，P008 (p<0.01)、P014 (p<0.001) 和 P019 (p<0.05) 的降糖效果显著优于 P001 (血糖 AUC, P<0.05)，血糖 AUC 抑制率分别是 P001 的 2.3、2.6 和 2.2 倍；降糖持续时间分别比 P001 长 40 h、72 h 和 24 h。P007 的降糖效果和 P001 相当，但是降糖持续时间比 P001 长 24 h。

和 Tirzepatide 相比较：相比 Tirzepatide，P014 (p<0.05)、P016 (p<0.05,) 和 P020 (p<0.05) 的降糖效果更强 (血糖 AUC, p<0.05)，血糖 AUC 抑制率分别是 Tirzepatide 的 1.7、2.2 和 2.0 倍；而且，还显示出明显更持久的药效作用时间 (分别比 Tirzepatide 长 48 h、56 h 和 56 h，表 9)。P013 和 P017 降糖作用和 Tirzepatide 相当，但是药效持续时间比 Tirzepatide 长 24 h。

本发明酰化 GLP-1/GIP 激动剂大幅提高了降糖效果。不同形式修饰链的本发明化合物，可以实现较 P001 更强且更持久的降糖效果，且部分本发明化合物展现出较 Tirzepatide 更强且更持久的降糖效果。

[药效学实施例 2] 多肽化合物 P016 在 DIO 小鼠肥胖模型中的减重效果

本研究对本发明的多肽化合物 P016 进行 DIO 小鼠多次皮下给药，检测小鼠体重、血糖的变化，以阐明本发明化合物的减重作用，并与阳性对照 Tirzepatide 进行比较。在本研究中，使用 26 周龄的雄性 DIO 小鼠。DIO 小鼠饲养于合适规格的饲养盒中；SPF 级动物房，环境条件控制在室温 20-26℃，相对湿度 40%-70%，光照 12 小时明暗交替；可自由获取食物和水。试验选择随机血糖（RBG）（D1）和体重（D1）相近的 DIO 小鼠随机分组（n=10/组）。本发明的化合物 P016（0.3、1、3、30 nmol/kg）或阳性对照 Tirzepatide（1、30 nmol/kg）用溶媒（含 0.1% Tween20 的 PBS，pH 7.2-7.4）溶解。皮下注射给药，每 3 天给药 1 次，连续给药 4 周。在第 1、4、7、10、13、16、19、22、25 和 28 天进行皮下注射给药。

首次给药当天（D1）给药前称量动物体重，给药后每 3 天固定时间称量每只动物的体重。给药后每天 1 次进行摄食量测定。分组前以及每次给药后 48 h 检测随机血糖（RBG）。D30 禁食 5 h 后（不禁水），检测 FBG 和糖化血红蛋白（HbA1c），并静脉采血分离血清，用小鼠胰岛素 ELISA 试剂盒检测血清中胰岛素含量，生化仪检测血清中总胆固醇（TC）、TG、低密度脂蛋白胆固醇（LDL）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL）、游离脂肪酸（FFA）、ALT、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）含量；取肝脏，分离肾周、睾丸周围脂肪组织，称其重量，计算脏体比；取肝脏进行 HE 和油红 O 染色，做病理评分。数据结果用单因素方差分析（ANOVA）进行统计分析，如果 ANOVA 有统计学意义（ $P \leq 0.05$ ）且方差齐性，用 Tukey test 进行组间比较分析，若方差不齐性，则用 Dunnett's T3 test 进行组间比较分析。结果用平均数和标准差表示（Mean±SEM）。检验水准为 0.05，结果分析时同时考虑统计学意义和生物学意义。

在如上方法所述进行的实验中，本发明的多肽化合物 P016 显著降低肥胖小鼠的累积摄食量和体重，且呈剂量依赖性，起效剂量为 1 nmol/kg，该剂量下减重药效显著优于同剂量的阳性对照品 Tirzepatide；30 nmol/kg 剂量下，本发明的化合物减重幅度大于 Tirzepatide（体重降低百分比，39.97% vs 34.47%）。本发明化合物显著降低 DIO 小鼠腹腔总脂肪（肾周脂肪和睾丸周围脂肪总和）和血清 TC，具有显著的降脂作用。本发明多肽化合物 P016 在 1、3、30 nmol/kg 明显

降低 D30 禁食血糖和胰岛素水平，改善胰岛素抵抗作用。本发明化合物显著降低和肝脏重量和血清 ALT 水平，改善肝功能。

表 1-2 DIO 小鼠累计摄食量、体重、脂肪和肝脏重量

	累积摄食量	体重 (g)	腹腔总脂肪 (g)	肝脏重量 (g)
Vehicle	78.83±0.73	48.0±0.5	3.071±0.115	1.758±0.072
P016 0.3 nmol/kg	75.75±2.81	45.4±1.3	2.631±0.069	1.552±0.106
P016 1 nmol/kg	61.40±1.58****	38.3±1.1****	1.849±0.181***	1.191±0.075***
P016 3 nmol/kg	55.47±2.72****	34.1±0.7****	0.972±0.076****	1.069±0.029****
P016 30 nmol/kg	48.38±2.31****	29±0.7****	0.461±0.034****	0.995±0.029****
Tirzepatide 1 nmol/kg	76.51±1.67	44.7±0.87	2.318±0.123**	1.305±0.073**
Tirzepatide 30 nmol/kg	47.95±2.14****	31.8±0.7****	0.781±0.093****	0.951±0.031****

注：**P≤0.01、***P≤0.001、****P≤0.0001 与 Vehicle 组对比，P≤0.01、P≤0.0001 与同剂量阳性对照品 Tirzepatide 组对比。结果表示为 10 只小鼠的 Mean±SEM。

表 1-3 DIO 小鼠的禁食血糖、胰岛素和胰岛素抵抗指数

	禁食血糖	胰岛素	胰岛素抵抗指数
Vehicle	14.84±0.67	2.911±0.294	41.698±4.071
P016 0.3 nmol/kg	13.78±0.39	3.285±0.481	43.94±6.288
P016 1 nmol/kg	11.23±0.40****	1.911±0.29	21.532±3.705*
P016 3 nmol/kg	10.36±0.67****	1.196±0.185*	11.991±1.907***
P016 30 nmol/kg	8.39±0.30****	0.624±0.130**	5.179±1.178****
Tirzepatide 1 nmol/kg	9.19±0.35****	2.317±0.511	20.983±4.926
Tirzepatide 30 nmol/kg	7.96±0.33****	1.418±0.535	11.023±4.147*

注：*P≤0.05、**P≤0.01、***P≤0.001、****P≤0.0001 与 Vehicle 组对比，P≤0.05 与同剂量阳性对照品 Tirzepatide 组对比。结果表示为 10 只小鼠的 Mean±SEM。

表 1-4 DIO 小鼠的血清 TC、ALT

	血清 TC	ALT
Vehicle	4.48±0.24	120.90±16.22
P016 0.3 nmol/kg	4.07±0.26	95.60±14.09
P016 1 nmol/kg	3.26±0.20 [*]	43.90±3.86 [*]
P016 3 nmol/kg	2.61±0.13 ^{***}	52.80±9.62 [*]
P016 30 nmol/kg	2.50±0.18 ^{****}	49.60±5.67 [*]
Tirzepatide 1 nmol/kg	3.54±0.15	56.20±4.66 [*]
Tirzepatide 30 nmol/kg	2.65±0.08 ^{***}	41.50±5.31 [*]

注：*P≤0.05、***P≤0.001、****P≤0.0001 与 Vehicle 组对比。结果表示为 10 只小鼠的 Mean±SEM。

综上所述，在该实验体系下，本发明的多肽化合物 P016 皮下注射给药 4 周可有效降低 DIO 小鼠的体重，起效剂量为 1 nmol/kg，该剂量下减重药效显著优于同剂量的阳性对照品 Tirzepatide，并且本发明化合物的最大减重幅度（30 nmol/kg）大于同剂量的 Tirzepatide（体重降低百分比，39.97% vs 34.47%）。此外，本发明的化合物表现出降低血糖、改善胰岛素抵抗以及改善肝功能的作用。

[组合物指标的测定方法]

以溶液的性状、澄清度、颜色、渗透压、pH 值、纯度和聚合物含量作为组合物的指标，分别测定各组合物样品在不同储存条件下的指标的经时稳定性。

[性状]

取适量待测组合物样品于光线明亮处，直接观察。

[可见异物]

取适量待测组合物样品，照可见异物检查法（中国药典 2020 年版四部通则 0904）检查。

[pH 值]

采用 pH 计或微量 pH 计测量各组合物样品的 pH 值。

[澄清度和颜色]目视法

取适量待测组合物样品与等体积浊度标准液，分别置于无色透明试管或西林小瓶内，暗室内垂直同置于澄明度检测仪伞棚灯下，照度为 1000lx，从水平方向观察、比较。样品水溶液的澄清度不超过 0.5 号浊度标准液的浊度定义为“澄清”，浊度介于 0.5 至 1 号浊度标准液的浊度定义为“几乎澄清”，其余浊度对应相应浊度标准液的浊度值。

取适量待测组合物样品与等体积标准比色液，分别置于纳氏比色管或无色透明西林瓶中，将样品与对照标准比色液同置于白色背景上，平视观察，比较样品和对照标准比色液的颜色，观察样品颜色。样品水溶液的颜色相同于水或所用溶剂定义为“无色”；样品水溶液的颜色不深于相应色调 0.5 号标准比色液定义为“几乎无色”，其余颜色色号对应相应的标准比色液的色调色号值。

[不溶性微粒]

取适量待测组合物样品，照不溶性微粒检查法（中国药典 2020 年版四部通则 0903）检查。

[纯度或有关物质] 高效液相色谱法(HPLC 法)

方法一

取待测组合物样品适量，加水溶解并稀释制成约 1.0 mg/mL 样品水溶液。色谱条件：YMC-Pack ODS-AQ 150×4.6 mm，3.0μm 色谱柱；流动相 A 为 25mM 磷酸二氢钾水溶液，用硫酸或磷酸调 pH 至 2.1-2.3，流动相 B 为乙腈；进行梯度洗脱；检测波长为 220nm；柱温为 40-45℃；流速为 1.0mL/min；进样体积 20μL。

纯度是指组合物中药物活性成分（API）的主峰色谱纯度（%）。

方法二

色谱条件

色谱柱：十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（YMC-Pack ODS-AQ 150×4.6mm 3μm 色谱柱）；

流动相 A：100mM 磷酸二氢钾溶液-乙腈（90:10）；

流动相 B：100mM 磷酸二氢钾溶液-乙腈（40:60）；

流速：1.0mL/min。检测波长：220nm；柱温：45℃；进样体积 10μL。

有关物质（总杂）含量是指组合物样品所含的所有杂质的色谱峰面积百分

比(%)。

[聚合物] 分子排阻色谱法(SEC 法)

取适量待测组合物样品，加水溶解并稀释制成约 0.25-约 0.3mg/mL P016 样品水溶液。

系统适用性溶液：取本发明多肽化合物 P016 对照品适量，置于 100°C 破坏 1 小时后取出，自然冷却至室温，加水溶解并稀释制成约 0.25mg/mL 系统适用性溶液。

色谱条件：亲水改性硅胶为填充剂，TSKgel G2000SWxl，300mm×7.8mm，5 μ m 色谱柱；以三氟醋酸-乙腈-水(0.1: 30: 70)为流动相；等度洗脱 35 分钟；柱温为 35°C；检测波长为 210nm；流速为 0.5mL/min；进样体积 10 或 20 μ L。

系统适用性要求系统适用性溶液色谱图中，聚合物杂峰与本发明多肽化合物 P016 (API) 主峰之间的分离度应不小于 1.5。

聚合物含量是指组合物中药物活性成分 (API) 所含的聚合物杂质的色谱峰面积百分比 (%)。

[摩尔浓度渗透压]

方法一

仪器及试剂：渗透压摩尔浓度测定仪、移液枪、200mOsmol/kg 标准氯化钠溶液、300mOsmol/kg 标准氯化钠溶液、400mOsmol/kg 标准氯化钠溶液。

操作方法：

零点校正：使用移液枪将 60 μ L 纯化水注入干净、干燥的测试管内，确保其中无可见气泡，进行校准，将测试管推入支撑座至停止位置，使测温探头完全进入测试管内纯化水中，测试结果应符合 0 $\pm$ 2 mOsmol/kg H₂O。

使用标准液校正：依次分别取 200mOsmol/kg、300mOsmol/kg 和 400mOsmol/kg 标准氯化钠溶液 60 μ L，置于一干净、干燥的测试管中(确保其中无可见气泡)，将测试管推入支撑座至停止位置，使测温探头完全进入测试管内标准品中，对仪器进行校正，测试结果均应符合 $\pm$ 2 mOsmol/kg H₂O。

样品测定：取待测组合物样品 60 μ L，注入测试管中(确保其中无可见气泡)，将测试管推入支撑座至停止位置，使测温探头完全进入测试管内供试品中，测定样品溶液的摩尔浓度渗透压。

方法二

仪器及试剂：渗透压摩尔浓度测定仪、移液枪、200mOsmol/kg 标准氯化钠

溶液、400mOsmol/kg 标准氯化钠溶液。

操作方法：

零点校正：使用移液枪将 60μL 纯化水注入干净、干燥的测试管内，确保其中无可见气泡，进行校准，将测试管推入支撑座至停止位置，使测温探头完全进入测试管内纯化水中，测试结果应符合 0±3 mOsmol/kg H₂O。

使用标准液校正：依次分别取 200mOsmol/kg 和 400mOsmol/kg 标准氯化钠溶液 60μL，置于一干净、干燥的测试管中（确保其中无可见气泡），将测试管推入支撑座至停止位置，使测温探头完全进入测试管内标准品中，对仪器进行校正，测试结果均应符合±3 mOsmol/kg H₂O。

样品测定：取待测组合物样品 60μL，注入测试管中（确保其中无可见气泡），将测试管推入支撑座至停止位置，使测温探头完全进入测试管内供试品中，测定样品溶液的摩尔浓度渗透压。

[组合物实施例 1] pH 范围筛选—磷酸盐和氯化钠体系

按照下表 2-1，分别称取 80mg NaCl 和 14.2mg Na₂HPO₄，置于烧杯中，加入 8mL 纯化水，搅拌溶解，缓慢加入 300mg 多肽化合物 P016（API），边加边搅拌直至溶解。测试得到的混合物的 pH 值，然后加入 0.5M NaOH 或 0.1MHCl 水溶液调节 pH 至下表 2-1 所示的目标 pH 值，加纯化水定容至 10mL，混匀，用 0.22μm PES 膜滤过，由此得到具有如下组成的组合物 A1、组合物 A2 和组合物 A3：30mg/mL API，8 mg/mL NaCl，10 mM Na₂HPO₄。

用 0.22μm PES 膜除菌过滤，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得待测组合物样品。

静置，按照前述测定方法检测所得组合物样品在不同温度下历经不同时间后的澄清度和颜色、以及纯度，并分别记录于下表 2-2 和下表 2-3 中。

表 2-1 不同 pH 下磷酸盐和氯化钠的组合

30mg/mL API，8 mg/mLNaCl，10 mM Na ₂ HPO ₄			
用量 组分	组合物 A1	组合物 A2	组合物 A3
多肽化合物 P016（API）	300mg	300mg	300mg
NaCl	80mg	80mg	80mg
Na ₂ HPO ₄	14.2mg	14.2mg	14.2mg

0.1 M HCl 或 0.5M NaOH 水溶液调节 pH 至	5.8 (HCl 调节)	6.5 (HCl 调节)	8.0 (NaOH 调节)
加纯化水至	10mL	10mL	10mL

表 2-2 不同 pH 值下的经时澄清度和颜色

30mg/mL API, 8 mg/mL NaCl, 10 mM Na ₂ HPO ₄			
储存条件	组合物 A1	组合物 A2	组合物 A3
	pH5.8	pH6.5	pH8.0
0 天	浑浊 白色沉淀	澄清 无色	澄清 无色
2-8℃ 10 天	/	澄清 无色	澄清 无色
40℃ 10 天	/	澄清 黄色 1	澄清 黄色 1
40℃ 20 天	/	几乎澄清 橙黄色 1-2	几乎澄清 橙黄色 1-2
60℃ 10 天	/	澄清 黄色 1-2	澄清 黄色 2
60℃ 20 天	/	浊度 2 橙黄色 2-3	澄清 橙黄色 3-4

在上表 2-2 以及本文后面的表格中，颜色后面的数字表示组合物的颜色对应的标准比色液的色调色号值，数值越高，颜色越深；浊度后面的数字表示组合物的浊度对应的浊度标准液的浊度值，数值越高，溶液越浑浊。上表 2-2 的结果表明，pH5.8 的组合物 A1 为混悬液，P016 沉淀析出，表明本发明化合物在 pH 低至 5.8 时出现浑浊，无法制得澄清溶液剂；pH6.5 的组合物 A2 和 pH8.0 的组合物 A3 呈澄清溶液。组合物 A2 和 A3 在低温（2-8℃）和高温（40℃、60℃）下放置 10 天时，仍保持澄清；40℃放置 20 天，组合物 A2 和 A3 呈几乎澄清，60℃放置 20 天，组合物 A2 浊度增至浊度 2，而 60℃放置 20 天的组合物 A3 仍保持澄清。表明本发明多肽化合物溶液澄清度受高温影响，具有一定 pH 相关性，pH6.5 下较 pH8.0 更易浊度增加。

组合物 A2 和组合物 A3 各自在 2-8℃、40℃ 和 60℃储存 10 天或 20 天后，随着温度增加，颜色深度加剧，本发明多肽化合物的溶液颜色呈现温度依赖性。

表 2-3 不同 pH 值下的纯度

30mg/mL API, 8 mg/mL NaCl, 10 mM Na ₂ HPO ₄		
储存条件	组合物 A2 纯度(%)	组合物 A3 纯度(%)
	pH6.5	pH8.0
2-8°C 10 天	95.51	95.07
40°C 10 天	94.04	92.10
40°C 20 天	91.08	90.22
60°C 10 天	80.84	69.77
60°C 20 天	66.93	55.65

上表 2-3 的结果表明：组合物 A2 和组合物 A3 各自在 60°C 下的纯度下降显著高于在 40°C 下的样品纯度下降，表明本发明多肽化合物溶液纯度稳定性呈现温度依赖的趋势。在 60°C 放置 10 天和 20 天后，较 pH6.5 的组合物 A2，pH8.0 的组合物 A2 的纯度下降更为显著，本发明多肽化合物溶液的纯度稳定性在高温下呈现 pH 依赖的趋势。综上，本发明多肽化合物溶液纯度稳定性具有显著的 pH 相关、温度依赖的趋势。

[组合物实施例 2] 缓冲剂种类筛选--柠檬酸盐和磷酸盐

按照下表 2-4，分别称取 470mg 甘露醇、29.4mg 柠檬酸三钠二水合物或 14.2mg Na₂HPO₄，置于烧杯中，加入 8mL 纯化水，搅拌溶解。向烧杯中缓慢加入 300mg 多肽化合物 P016，边加边搅拌至溶解，加入 0.1-0.5M HCl 水溶液调节 pH 至下表 2-4 所示目标 pH 值，加入纯化水定容至 10mL，混匀，用 0.22μm PES 膜滤过，由此得到具有如下组成的组合物 B1 至组合物 B3、和组合物 B4 至组合物 B6：30mg/mL API，47mg/mL 甘露醇，10 mM Na₂HPO₄ 或 10 mM 柠檬酸三钠。

用 0.22μm PES 膜除菌过滤，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得待测组合物样品。

静置，按照前述测定方法检测所得组合物样品在不同温度下历经不同时间后的澄清度和颜色、以及纯度，并分别记录于下表 2-5 和下表 2-6 中。

表 2-4 甘露醇与不同缓冲剂在不同 pH 值下的组合

	30mg/mL API, 47mg/mL 甘露醇 10 mM Na ₂ HPO ₄			30mg/mL API, 47mg/mL 甘露醇 10 mM 柠檬酸三钠		
用量 组分	组合物 B1	组合物 B2	组合物 B3	组合物 B4	组合物 B5	组合物 B6
多肽化合物 P016 (API)	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg
甘露醇	470mg	470mg	470mg	470mg	470mg	470mg
柠檬酸三钠二水合物 (C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ •2H ₂ O)	/	/	/	29.4mg	29.4mg	29.4mg
Na ₂ HPO ₄	14.2mg	14.2mg	14.2mg	/	/	/
0.1-0.5M HCl 调节 pH 至	6.5	7.0	7.5	6.5	7.0	7.5
加纯化水至	10mL	10mL	10mL	10mL	10mL	10mL

表 2-5 不同缓冲剂对澄清度和颜色的影响

	30mg/mL API, 47mg/mL 甘露醇 10 mM Na ₂ HPO ₄			30mg/mL API, 47mg/mL 甘露醇 10 mM 柠檬酸三钠		
储存 条件	组合物 B1	组合物 B2	组合物 B3	组合物 B4	组合物 B5	组合物 B6
	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5
2-8℃ 5 天	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
40℃ 5 天	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
40℃ 20 天	澄清 橙黄色 2	澄清 橙黄色 2	澄清 橙黄色 2	澄清 橙黄色 1	N/A	澄清 橙黄色 1
60℃ 5 天	澄清 黄色 0.5-1	澄清 黄色 2-3	澄清 黄色 1-2	澄清 黄色 0.5-1	澄清 黄色 0.5-1	澄清 黄色 0.5-1
60℃ 20 天	澄清 橙黄色 7	澄清 橙黄色 7	澄清 橙黄色 10	澄清 橙黄色 2	澄清 橙黄色 2	澄清 橙黄色 2

上表 2-5 的结果表明：制得含磷酸氢二钠+甘露醇的组合物 B1、B2、B3 和含柠檬酸三钠+甘露醇的组合物 B4、B5、B6，高温 40℃ 和 60℃ 分别放置 5 天和 20 天后，组合物 B1 至 B6 均保持澄清。结合高温下的样品颜色观察，相较于以 Na₂HPO₄ 为代表的磷酸盐缓冲剂，以柠檬酸三钠为代表的柠檬酸盐缓冲剂更能抑制本发明化合物溶液中有色降解杂质的产生。

另外，表 2-2 中组合物 A2 和表 2-5 中组合物 B1 的结果表明，在 pH6.5 下，相比于氯化钠渗透压调节剂，甘露醇作为渗透压调节剂，具有改善组合物澄清度稳定性的效果。

表 2-6 不同缓冲剂对纯度（%）的影响

储存 条件	30mg/mL API, 47mg/mL 甘露醇 10 mM Na ₂ HPO ₄			30mg/mL API, 47mg/mL 甘露醇 10 mM 柠檬酸三钠		
	组合物 B1 (%)	组合物 B2 (%)	组合物 B3 (%)	组合物 B4 (%)	组合物 B5 (%)	组合物 B6 (%)
	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5
2-8°C 5 天	95.25	95.25	95.13	95.34	95.27	95.23
40°C 5 天	94.91	94.47	94.81	94.70	94.76	94.92
40°C 20 天	91.76	90.67	89.10	93.63	93.78	93.94
60°C 5 天	85.93	81.23	85.23	85.41	84.31	86.67
60°C 20 天	61.18	62.66	47.62	69.91	65.04	59.68

上表 2-6 的结果表明：在 60°C放置 5 天和 20 天后，组合物 B1 至 B6 的纯度下降较明显。在 40°C放置 5 天和 20 天后，组合物 B1 至 B6 在 pH6.5、pH7.0 和 pH7.5 下均呈现出相对优异的纯度，在 pH6.5-7.5 的范围内，纯度稳定性对 pH 的依赖相对不明显。这表明本发明多肽化合物 P016 溶液的纯度稳定性呈现高度依赖温度的趋势。

上表 2-6 结果表明：相比于含磷酸盐缓冲剂的组合物 B1 至 B3，含柠檬酸盐缓冲剂的组合物 B4 至 B6 在高温下的纯度变化趋势更小，具有更好的稳定性。

综合表 2-5 和 2-6 结果表明，在含有本发明多肽化合物 P016 和甘露醇的组合物中，含柠檬酸盐缓冲剂的组合物较含磷酸盐缓冲剂的组合物在高温储存时纯度下降和颜色加深程度更小；pH6.5-pH7.5 的组合物 B1 至 B6 在 40°C放置 20 天，仍具有较好的纯度和颜色，含柠檬酸盐缓冲剂的组合物 B4-B6 的纯度稳定性和颜色稳定性优于等 pH 值的含磷酸盐缓冲剂的组合物 B1-B3。

[组合物实施例 3] 渗透压调节剂的筛选--丙二醇、甘露醇、氯化钠

按照下表 2-7，分别称取甘露醇或 NaCl 或丙二醇，以及柠檬酸三钠二水合物和或 Na₂HPO₄ 置于烧杯中，加入 28mL 纯化水，搅拌溶解。向烧杯中缓慢加入 1050mg 多肽化合物 P016，边加边搅拌至溶解。测试所得混合物的 pH 值，然后加入 0.5M HCl 水溶液或 0.5M NaOH 水溶液调节至 pH 6.5，加纯化水定容至 35mL，混匀，用 0.22μm PES 膜除菌滤过，由此得到含有 30mg/mL 的本发明多肽化合物 P016（API）的组合物 C1 至组合物 C7。

将组合物 C1-C7 分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得待测组合物样品。

静置，按照前述测定方法检测所得组合物样品在不同温度下历经不同时间后的澄清度和颜色、以及纯度，并分别记录于下表 2-8 和下表 2-9 中。

表 2-7 不同渗透压调节剂与不同缓冲剂的组合

用量 组分	组合物 C1	组合物 C2	组合物 C3	组合物 C4	组合物 C5	组合物 C6	组合物 C7
多肽化合物 P016 (API)	1050mg	1050mg	1050mg	1050mg	1050mg	1050mg	1050mg
丙二醇	/	/	/	/	/	875mg 25mg/mL	875mg 25mg/mL
甘露醇	1645mg 47mg/mL	1645mg 47mg/mL	1645mg 47mg/mL	/	/	/	/
NaCl	/	/	/	280mg 8mg/mL	280mg 8mg/mL	/	/
柠檬酸三钠 二水合物	102.9mg (10mM)	/	102.9mg (10mM)	/	102.9mg (10mM)	/	102.9mg (10mM)
Na ₂ HPO ₄	24.85mg (5mM)	49.7mg (10mM)	/	49.7mg (10mM)	/	49.7mg (10mM)	/
0.5M HCl 或 NaOH 调节 pH 至	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
加纯化水至	35mL	35mL	35mL	35mL	35mL	35mL	35mL

表 2-8 不同渗透压调节剂和缓冲剂对澄清度和颜色的影响

	组合物 C1	组合物 C2	组合物 C3	组合物 C4	组合物 C5	组合物 C6	组合物 C7
储存条件	甘露醇、柠檬酸三钠、Na ₂ HPO ₄	甘露醇、Na ₂ HPO ₄	甘露醇、柠檬酸三钠	NaCl、Na ₂ HPO ₄	NaCl、柠檬酸三钠	丙二醇、Na ₂ HPO ₄	丙二醇、柠檬酸三钠

0 天	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
40℃ 5 天	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	几乎澄清 无色	浊度 1 无色	几乎澄清 无色	浊度 1-2 无色
40℃ 10 天	几乎澄清 无色	几乎澄清 无色	澄清 无色	浊度 1 无色	浊度 1-2 无色	几乎澄清 无色	浊度 1-2 无色
60℃ 5 天	几乎澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	浊度 1 无色	浊度 1-2 无色	几乎澄清 无色	浊度 1-2 无色
60℃ 10 天	浊度 1 无色	几乎澄清 无色	几乎澄清 无色	浊度 1 无色	浊度 2-3 无色	浊度 1 无色	浊度 1-2 无色
25℃ 30 天	浊度 2 无色	几乎澄清 无色	澄清 无色	浊度 1-2 无色	几乎澄清 无色	浊度>4 无色	几乎澄清 无色

上表 2-8 的结果表明，以溶液澄清度和颜色为指标时，对于含有 30 mg/mL 和 pH6.5 的本发明多肽化合物的组合物，在单独采用柠檬酸三钠或 Na₂HPO₄ 缓冲剂的组合物 C2 至 C7 中，相比于采用氯化钠或丙二醇，采用甘露醇做渗透压调节剂的组合物 C2 和 C3 在室温（25℃）和高温（40℃、60℃）浊度增加更慢，表明甘露醇比氯化钠或丙二醇更适合作为本发明多肽化合物溶液的渗透压调节剂。

综上，在采用柠檬酸三钠或磷酸氢二钠作为缓冲剂时，甘露醇作为渗透压调节剂更适于保持本发明药物组合物的溶液澄清度。

表 2-9 不同渗透压调节剂和缓冲剂对纯度的影响

储存 条件	组合物 C1	组合物 C2	组合物 C3	组合物 C4	组合物 C5	组合物 C6	组合物 C7
	甘露醇、柠檬酸三钠、Na ₂ HPO ₄	甘露醇、Na ₂ HPO ₄	甘露醇、柠檬酸三钠	NaCl、Na ₂ HPO ₄	NaCl、柠檬酸三钠	丙二醇、Na ₂ HPO ₄	丙二醇、柠檬酸三钠
2-8℃ 5 天	99.50	99.47	99.52	99.44	99.50	98.41	98.41
40℃ 5 天	98.86	98.81	98.95	98.76	98.50	97.94	97.87
40℃ 10 天	98.28	98.05	98.32	98.18	97.89	97.13	97.16
60℃ 5 天	94.34	93.56	95.13	94.80	93.99	94.24	93.49
60℃ 10 天	91.38	86.89	92.06	90.23	89.43	87.37	86.95
25℃ 30 天	98.85	98.97	99.04	99.08	98.89	N/A	98.00

注：C1-C5 组合物的原料药 P016 纯度为 99.48%，C6-C7 组合物的原料药 P016 的纯度为 98.46%。C1-C7 组合物 2-8℃下放置 5 天的 P016 纯度与组合物所用原料药纯度相当。

上表 2-9 的结果表明，纯度作为稳定性指标时，在 25℃储存 30 天时，组合物 C1 至 C7 之间纯度变化趋势差异小。在含柠檬酸三钠缓冲剂的组合物 C3、C5 和 C7 中，相比氯化钠或丙二醇作为渗透压调节剂的组合物 C5 和 C7，采用甘露醇作为渗透压调节剂的组合物 C3 在高温（40℃、60℃）下的纯度下降相当或更小，稳定性综合表现更好。表明甘露醇比氯化钠或丙二醇更适合作为本发明溶液的渗透压调节剂。

可以看出，采用以柠檬酸三钠为代表的柠檬酸盐缓冲剂和甘露醇的组合，相比采用 Na₂HPO₄ 缓冲剂和氯化钠或丙二醇的组合，更适合作为本发明溶液的介质环境，保持纯度指标在不同温度下的稳定性。

结合上表 2-8 和 2-9 的结果可以看出，在含有 30 mg/mL API 和 pH6.5 的组合物中，采用甘露醇作为渗透压调节剂，并且采用柠檬酸三钠作为缓冲剂的组合物在室温（25℃）和高温（40℃、60℃）储存时，溶液澄清度和颜色、纯度的稳定性最好。

[组合物实施例 4] 稳定剂的筛选—吐温 20

按照下表 2-10，分别称取 1645mg 甘露醇、102.9 mg 柠檬酸三钠二水合物和 14mg 吐温 20 置于烧杯中，加入 28mL 纯化水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 1050mg 多肽化合物 P016，边加边搅拌至溶解，然后加入 0.1M HCl 水溶液或 0.5M NaOH 水溶液调节 pH 至目标 pH 值，加纯化水定容至 35mL，混匀，用 0.22μm PES 膜除菌滤过，由此得到含有 30mg/mL 的 API 组合物 D1 至组合物 D5。

将组合物 D1 至 D5 分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得待测组合物样品。

静置，按照前述测定方法检测所得组合物样品在不同温度下历经不同时间后的澄清度和颜色、以及纯度，并分别记录于下表 2-10 和下表 2-11 中。

表 2-10 含稳定剂吐温 20 的组合物

用量 组分	组合物 D1	组合物 D2	组合物 D3	组合物 D4	组合物 D5
多肽化合物 P016 (API)	1050mg	1050mg	1050mg	1050mg	1050mg

甘露醇	1645mg 47mg/mL	1645mg 47mg/mL	1645mg 47mg/mL	1645mg 47mg/mL	1645mg 47mg/mL
柠檬酸三钠 二水合物	102.9mg (10 mM)	102.9mg (10 mM)	102.9mg (10 mM)	102.9mg (10 mM)	102.9mg (10 mM)
吐温 20	14mg 0.4mg/mL	14mg 0.4mg/mL	14mg 0.4mg/mL	14mg 0.4mg/mL	14mg 0.4mg/mL
0.1 M HCl 或 0.5M NaOH 调节 pH 至	6.1	6.3	6.5	6.7	6.9
加纯化水至	35mL	35mL	35mL	35mL	35mL

表 2-11 含稳定剂吐温 20 的组合物在不同 pH 值下的澄清度与颜色

储存 条件	组合物 D1	组合物 D2	组合物 D3	组合物 D4	组合物 D5
	pH=6.1	pH=6.3	pH=6.5	pH=6.7	pH=6.9
0 天	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
40°C 5 天	浊度 4 无色	浊度 4 无色	浊度 4 无色	浊度 4 无色	浊度 4 无色
40°C 10 天	浊度>4 无色	浊度>4 无色	浊度>4 无色	浊度>4 无色	浊度>4 无色
60°C 5 天	浊度 1 无色	浊度 3 无色	浊度 3 无色	浊度 1 无色	浊度 2-3 无色
60°C 10 天	浊度 3 无色	浊度 4 无色	浊度 4 无色	浊度 2 无色	浊度 2 无色

上表 2-11 的结果表明，对于含有本发明多肽化合物、甘露醇和柠檬酸三钠的组合物，在 pH6.1-6.9 的范围内，尽管能够配制澄清无色的含 30 mg/mL API 的溶液，然而，表 2-11 的组合物 D3 与上表 2-8 的组合物 C3 相比，吐温 20 的加入，反而加剧了浊度的增加，表明吐温 20 加剧本发明多肽化合物在组合物中的聚集。

吐温 20 不适合作为本发明多肽化合物的稳定剂。

[组合物实施例 5] 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂浓度、P016（API）浓度和 pH 值的筛选--柠檬酸：柠檬酸三钠=1：9（摩尔比）

如下配制柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂：

40mM 柠檬酸水溶液：称取 8.4056g 柠檬酸一水合物($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$)，用水稀释溶解至 1000mL，即得 40mM 柠檬酸水溶液。

40mM 柠檬酸三钠水溶液：称取 11.764g 柠檬酸三钠二水合物($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$)，用水稀释溶解至 1000mL，即得 40mM 柠檬酸三钠水溶液。

40mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂：取 40mM 柠檬酸水溶液 10mL 与 90mL 的 40mM 柠檬酸三钠水溶液混合，即得 40mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂，其中柠檬酸与柠檬酸三钠的总摩尔浓度为 40mM，柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔比=1：9，柠檬酸摩尔浓度为 4mM，柠檬酸三钠摩尔浓度为 36mM。

20mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂：取 40mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 50mL 与 50mL 的纯化水混合，即得 20mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂，其中柠檬酸与柠檬酸三钠的总摩尔浓度为 20mM，柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔比=1：9，柠檬酸摩尔浓度为 2mM，柠檬酸三钠摩尔浓度为 18mM。

10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂：取 20mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 50mL 与 50mL 的纯化水混合，即得 10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂，其中柠檬酸与柠檬酸三钠的总摩尔浓度为 10mM，柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔比=1：9，柠檬酸摩尔浓度为 1mM，柠檬酸三钠摩尔浓度为 9mM。

除非另有说明，在组合物实施例 5 中，组合物 E1 至组合物 E14 中的柠檬酸-柠檬酸三钠最终浓度，指的是柠檬酸与柠檬酸三钠的总摩尔浓度，其中柠檬酸的摩尔浓度为所述总摩尔浓度的 1/10，柠檬酸三钠的摩尔浓度为所述总浓度的 9/10，柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔比=1：9。

按照下表 2-12，分别称取辅料固体于容量器中，依表加入适量纯化水，搅拌或摇匀溶解。向容量器加入任选存在的合适浓度和用量的柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂溶液，摇匀，缓慢加入适量多肽化合物 P016 (API)，摇匀溶解，然后加入 0.1-0.5M 的 HCl 或 NaOH 水溶液调节至表 2-12 的目标 pH 值，加入纯化水定容至 3mL，混匀，用 0.22 μ m PES 膜滤过，由此得到含有本发明多肽化合物 P016 (API) 的组合物 E1 至组合物 E14。

用 0.22 μ m PES 膜滤过分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得待测组合物样品。

静置，按照前述测定方法检测所得组合物样品在不同温度下历经不同时间后的澄清度、颜色、纯度和聚合物含量，并分别记录于下表 2-13 至表 2-15 中。

在组合物 E1 至 E14 中，以甘露醇为渗透压调节剂，以柠檬酸-柠檬酸三钠、磷酸氢二钠、或者氨丁三醇 (Tris) 作为缓冲剂，采用甘氨酸作为潜在稳定

剂。

表 2-12 不同种类和浓度的缓冲剂、不同 API 浓度在不同 pH 值下的组合

组分 \ 用量	组合物 E1	组合物 E2	组合物 E3	组合物 E4	组合物 E5
组合物中柠檬酸-柠檬酸三钠最终浓度	20mM	10mM	5mM	5mM	5mM
多肽化合物 P016 (API)	90mg	90mg	90mg	90mg	60mg
纯化水第一次用量	1.25mL	1.25mL	2mL	2mL	2mL
甘露醇	141mg	141mg	141mg	141mg	141mg
甘氨酸	/	/	/	2.25mg	/
20mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂	/	1.5mL	0.75mL	0.75mL	0.75mL
40mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂	1.5mL	/	/	/	/
0.1M-0.5M HCl 或 NaOH 调 pH 至	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
加纯化水至	3mL	3mL	3mL	3mL	3mL

表 2-12 不同种类和浓度的缓冲剂、不同 API 浓度在不同 pH 值下的组合 (续 1)

组分 \ 用量	组合物 E6	组合物 E7	组合物 E8	组合物 E9	组合物 E10
组合物中柠檬酸-柠檬酸三钠最终浓度	5mM	5mM	7.5mM	10mM	10mM
多肽化合物 P016 (API)	90mg	60mg	75mg	90mg	60mg
纯化水第一次用量	2mL	2mL	0.5mL	1.25mL	1.25mL
甘露醇	141mg	141mg	141mg	141mg	141mg
10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂	/	/	2.25mL	/	/
20mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂	0.75mL	0.75mL	/	1.5mL	1.5mL
0.5M HCl 或 NaOH 调 pH 至	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9

加纯化水至	3mL	3mL	3mL	3mL	3mL
-------	-----	-----	-----	-----	-----

表 2-12 不同种类和浓度的缓冲剂、
不同 API 浓度在不同 pH 值下的组合（续 2）

组分 \ 用量	组合物 E11	组合物 E12	组合物 E13	组合物 E14
组合物中柠檬酸-柠檬酸三钠最终浓度	—	—	10mM	5mM
多肽化合物 P016 (API)	90mg	90mg	90mg	60mg
纯化水 第一次用量	2.75mL	2.75mL	1.25mL	2mL
甘露醇	141mg	141mg	141mg	141mg
20mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂	/	/	1.5mL	0.75mL
磷酸氢二钠	4.26mg	/	/	/
氨丁三醇	/	3.63mg	/	/
0.5M HCl 或 NaOH 调 pH 至	7.2	7.2	7.2	7.2
加纯化水至	3mL	3mL	3mL	3mL

表 2-13 缓冲剂的种类和浓度、API 浓度、以及 pH 对澄清度和颜色的影响

组合物编号	缓冲盐浓度、 API 浓度、 pH 值	澄清度/颜色				
		0 天	60℃ 5 天	60℃ 10 天	40℃ 5 天	40℃ 10 天
E1	20mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.5	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E2	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.5	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E3	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.5	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E4	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.5 甘氨酸	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E5	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API, pH6.5	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E6	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.9	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色

E7	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API, pH6.9	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E8	7.5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 25mg/mL API, pH6.9	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E9	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.9	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E10	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API, pH6.9	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E11	10mM 磷酸氢二钠缓冲剂 30mg/mL API, pH7.2	澄清 无色	澄清 黄色 1	几乎 澄清 黄色 2	澄清 无色	澄清 无色
E12	10mM 氨丁三醇缓冲剂 30mg/mL API, pH7.2	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E13	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH7.2	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
E14	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API, pH7.2	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色

上表 2-13 的结果表明，采用柠檬酸-柠檬酸三钠（摩尔比 1:9）作为缓冲剂，采用甘露醇作为渗透压调节剂的组合物 E1-E10 和 E13-E14，pH 为 6.5-7.2，含有 20-30mg/mL 本发明多肽化合物，在高温（40℃、60℃）存储 5 天和 10 天后，均保持澄清无色。

采用磷酸氢二钠缓冲剂的组合物 E11，在 60℃存储 5 天和 10 天后，浊度逐渐增加，颜色加重，再次表明柠檬酸-柠檬酸三钠比磷酸氢二钠更适合作为本发明多肽化合物的缓冲剂。

在组合物 E3 和 E4 中，采用和不采用甘氨酸作为稳定剂，对于澄清度、颜色的稳定性没有明显影响。

表 2-14 缓冲剂的种类和浓度、API 浓度、
以及 pH 值对纯度的影响

组合物 编号	缓冲盐浓度、 API 浓度、pH 值	API 纯度（%）	
		60℃ 10 天	40℃ 10 天
E1	20mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.5	88.60	98.06
E2	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.5	88.95	97.97
E3	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.5	88.87	98.08

E4	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.5 甘氨酸	89.07	97.94
E5	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API, pH6.5	89.52	98.01
E6	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.9	89.44	98.15
E7	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API, pH6.9	89.58	98.08
E8	7.5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 25mg/mL API, pH6.9	89.31	98.11
E9	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH6.9	89.08	98.11
E10	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API, pH6.9	89.33	98.16
E11	10mM 磷酸氢二钠缓冲剂 30mg/mL API, pH7.2	74.54	97.88
E12	10mM 氨丁三醇缓冲剂 30mg/mL API, pH7.2	87.12	97.90
E13	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API, pH7.2	88.96	98.25
E14	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API, pH7.2	89.76	98.17

上表 2-14 的结果表明，在高温（40℃、60℃）下放置 10 天，在 pH 7.2 及含有 30mg/mL 本发明多肽化合物的组合物 E11、E12 和 E13 中，按照柠檬酸-柠檬酸三钠、氨丁三醇、磷酸氢二钠的顺序，缓冲剂对纯度稳定性的改善逐渐劣化。柠檬酸-柠檬酸三钠作为缓冲剂时，组合物 E1-E10 和 E13-E14 在高温（40℃、60℃）下的纯度稳定性最优。并且，柠檬酸和柠檬酸三钠的总摩尔浓度在 5-20 mM 范围内，以及本发明多肽化合物 20-30 mg/mL，组合物 E1-E10 和 E13-E14 在高温（40℃、60℃）下的纯度稳定性相当。在组合物 E3 和 E4 中，采用和不采用甘氨酸作为稳定剂，对于组合物在高温（40℃、60℃）下的纯度稳定性没有明显影响。

表 2-15 缓冲剂的种类和浓度、API 浓度、以及 pH 值
对聚合物含量的影响

组合物 编号	缓冲盐浓度、 API 浓度、 pH 值	聚合物含量(%)	
		60℃ 10 天	40℃ 10 天

E1	20mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API pH6.5	0.86	0.12
E2	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API pH6.5	0.84	0.13
E3	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API pH6.5	0.83	0.11
E4	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API pH6.5 甘氨酸	0.99	0.13
E5	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API pH6.5	0.78	0.11
E6	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API pH6.9	0.81	0.11
E7	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API pH6.9	0.76	0.10
E8	7.5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 25mg/mL API pH6.9	0.80	0.12
E9	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API pH6.9	0.78	0.10
E10	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API pH6.9	0.80	0.11
E11	10mM 磷酸氢二钠缓冲剂 30mg/mL API pH7.2	N/A	0.28
E12	10mM 氨丁三醇缓冲剂 30mg/mL API pH7.2	1.60	0.22
E13	10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 30mg/mL API pH7.2	0.79	0.10
E14	5mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂 20mg/mL API pH7.2	0.87	0.12

上表 2-15 的结果表明,在高温(40°C、60°C)下放置 10 天,在 pH 7.2 及含有 30mg/mL 本发明多肽化合物的组合物 E11、E12 和 E13 中,按照柠檬酸-柠檬酸三钠、氨丁三醇、磷酸氢二钠的顺序,聚合物含量增加。柠檬酸-柠檬酸三钠作为缓冲剂时,组合物 E1-E10 和 E13-E14 在高温(40°C、60°C)下的聚合物含量稳定性最优,且柠檬酸-柠檬酸三钠的总摩尔浓度在 5-20 mM 的范围内、和本发明多肽化合物在 20-30 mg/mL 浓度范围内,于 40°C 放置 10 天后,组合物中的聚合物含量增长小且相当,聚合物含量均为 0.10-0.13%。

结合表 2-13、表 2-14 和表 2-15,在组合物 E3 和 E4 中,采用和不采用甘氨酸作为稳定剂,对于组合物的溶液澄清度和颜色、纯度、聚合物含量没有明显影响,加入甘氨酸甚至导致聚合物含量略微增加,表明甘氨酸不适合作为本发明多肽化合物的稳定剂。

表 2-13 和表 2-14 的组合物 E2 与表 2-8 和表 2-9 的组合物 C3 均为采用 47mg/mL 甘露醇、10mM 缓冲剂和 30mg/mL API、pH6.5 的组合物,采用 10mM 柠檬酸-柠檬酸三钠作为缓冲剂的组合物 E2 比采用单独的 10mM 柠檬酸三钠作为缓冲剂的组合物 C3 表现出改善的澄清度稳定性,颜色和纯度在高温(40°C、60°C)下的稳定性相当。

综上,不同的柠檬酸-柠檬酸三钠的总摩尔浓度(5-20mM)、不同的 API 浓度(20-30mg/mL)、以及不同的 pH 值(6.5-7.2)的组合物 E1-E10 和 E13-E14,于 40°C 和 60°C 储存 10 天后,澄清度、颜色、API 纯度和聚合物含量相当,这些指标的稳定性都优异,柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂总体上优于磷酸盐缓冲剂和氨丁三醇缓冲剂。

[组合物实施例 6] 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂浓度、P016 (API) 浓度和 pH 值的筛选--柠檬酸: 柠檬酸三钠=1:6.15 (1.05mM: 6.45mM, 摩尔比)

按照下表 2-16,分别称取适量的甘露醇、柠檬酸一水合物、柠檬酸三钠二水合物于烧杯中,加入适量(纯化水总量约 80%)纯化水,搅拌至溶解。向烧杯中缓慢加入适量多肽化合物 P016 (API),边加边搅拌至溶解。测试得到的混合物的 pH 值,然后向烧杯中加入 0.1M HCl 水溶液或 0.1M NaOH 水溶液调节至目标 pH 值,加入纯化水定容,混匀。用 0.22μm PES 膜除菌滤过,由此得到含有本发明多肽化合物 P016 (API) 的组合物 F1 至组合物 F12。

分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶(灭菌后)中,1.0mL/瓶,加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞(灭菌后)全压塞,加抗生素用铝塑组合盖轧盖,即得待测组合物样品。

静置，按照前述测定方法检测所得组合物样品在不同温度下或强光照 (1800lx，28μw/cm²) 历经不同时间后的澄清度、颜色、pH 值（微量 pH 计）、纯度和聚合物含量，由此考察 4mg/mL-30mg/mL API 在 pH6.5-7.4 内的组合物的各项指标及其稳定性，并分别记录于下表 2-17 至表 2-20 中。

除非明确说明，在组合物实施例 6 的组合物 F1 至组合物 F12 中，柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液的总摩尔浓度为 7.5mM，其中柠檬酸的摩尔浓度 1.05mM，柠檬酸三钠的摩尔浓度为 6.45mM，柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔比=1.05:6.45=1:6.15。

表 2-16 不同浓度的柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂、
不同 API 浓度在不同 pH 值下的组合

用量 组分	组合物 F1	组合物 F2	组合物 F3	组合物 F4	组合物 F5	组合物 F6
多肽化合物 P016（API）	1200mg 30mg/mL	600mg 20mg/mL	160mg 4mg/mL	1200mg 30mg/mL	600mg 20mg/mL	160mg 4mg/mL
甘露醇	1840mg	1380mg	1840mg	1840mg	1380mg	1840mg
柠檬酸一水合物	8.83mg	6.62mg	8.83mg	8.83mg	6.62mg	8.83mg
柠檬酸三钠二水合物	75.88mg	56.91mg	75.88mg	75.88mg	56.91mg	75.88mg
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 调 pH 至	6.5	6.5	6.5	6.8	6.8	6.8
加纯化水至	40mL	30mL	40mL	40mL	30mL	40mL
初始渗透压摩尔浓度 (mOsmol/kg)	304	290	280	294	286	276

表 2-16 不同浓度的柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂、
不同 API 浓度在不同 pH 值下的组合（续 1）

用量 组分	组合物 F7	组合物 F8	组合物 F9	组合物 F10	组合物 F11	组合物 F12
多肽化合物 P016 （API）	1200mg 30mg/mL	600mg 20mg/mL	160mg 4mg/mL	1200mg 30mg/mL	600mg 20mg/mL	160mg 4mg/mL
甘露醇	1840mg	1380mg	1840mg	1840mg	1380mg	1840mg
柠檬酸一水合物	8.83mg	6.62mg	8.83mg	8.83mg	6.62mg	8.83mg
柠檬酸三钠二水合物	75.88mg	56.91mg	75.88mg	75.88mg	56.91mg	75.88mg
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 调 pH 至	7.1	7.1	7.1	7.4	7.4	7.4

纯化水至	40mL	30mL	40mL	40mL	30mL	40mL
初始渗透压摩尔 浓度 (mOsmol/kg)	292	285	278	295	287	281

上表 2-16 结果表明：组合物 F1 至 F12 的初始摩尔渗透压均满足近生理等渗值的要求，便于非胃肠道或注射给药。

表 2-17 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂的浓度、API 浓度、以及 pH 值对澄清度和颜色的影响

组合物 编号	初始	60℃ 10 天	40℃ 10 天	40℃ 30 天	25℃ 30 天	2-8℃ 30 天	光照 10 天
组合物 F1	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
组合物 F2	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	N/A	N/A	澄清 无色
组合物 F3	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
组合物 F4	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
组合物 F5	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	N/A	N/A	澄清 无色
组合物 F6	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
组合物 F7	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
组合物 F8	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	N/A	N/A	澄清 无色
组合物 F9	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
组合物 F10	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
组合物 F11	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	N/A	N/A	澄清 无色
组合物 F12	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色

N/A：因组合物 F2 与组合物 F1 和 F3 配方相同，区别仅在于 P016 的浓度，因此，未采集 N/A 所标识的检测时间点的数据。同样的解释适用于 N/A 所标识的其他检测时间点。

以上表 2-17 的结果表明：组合物 F1 至 F12 具有良好的溶液澄清度稳定性，

于高温 40℃放置 10 天和 30 天、高温 60℃放置 10 天、以及强光照下放置 10 天，均保持澄清无色。4 mg/mL 或 30mg/mL P016 的组合物 F1 和 F3、F4 和 F6、F7 和 F9、F10 和 F12 在低温(2-8℃)下 30 天、室温（25℃）30 天，均保持澄清无色。

表 2-18 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂的浓度、API 浓度、以及 pH 值对 pH 稳定性的影响

组合物编号	pH						
	初始值	60℃ 10 天	40℃ 10 天	40℃ 30 天	25℃ 30 天	2-8℃ 30 天	光照 10 天
组合物 F1	6.53	6.52	6.52	6.57	6.57	6.56	6.54
组合物 F2	6.54	6.51	6.51	6.57	N/A	N/A	6.53
组合物 F3	6.53	6.56	6.55	6.55	6.55	6.57	6.53
组合物 F4	6.84	6.87	6.82	6.80	6.82	6.83	6.85
组合物 F5	6.83	6.86	6.86	6.80	N/A	N/A	6.88
组合物 F6	6.84	6.84	6.86	6.80	6.81	6.81	6.87
组合物 F7	7.13	7.16	7.15	7.08	7.08	7.08	7.11
组合物 F8	7.13	7.12	7.13	7.05	N/A	N/A	7.12
组合物 F9	7.13	7.15	7.15	7.10	7.09	7.06	7.13
组合物 F10	7.43	7.43	7.42	7.31	7.30	7.31	7.42
组合物 F11	7.41	7.42	7.43	7.29	N/A	N/A	7.38
组合物 F12	7.43	7.39	7.37	7.30	7.29	7.32	7.34

上表 2-18 的结果表明：组合物 F1 至 F12 于低温（2-8℃）放置 30 天、室温（25℃）放置 30 天、高温 40℃放置 10 天和 30 天、高温 60℃放置 10 天、以及强光照下放置 10 天，pH 变化不超过 0.14。特别地，结合下表 2-19，组合物 F1 至 F12 在高温 60℃或强光照下放置 10 天，纯度变化约 25%，但是组合物 F12 的 pH 变化不超过 0.09，组合物 F5 的 pH 变化不超过 0.05，其余 10 个组合物的 pH 变化均不超过 0.03，表明即便在 60℃或光照下放置 10 天，7.5mM 总摩尔浓度的柠檬酸-柠檬酸三钠(柠檬酸和柠檬酸三钠的摩尔浓度各自为 1.05mM 和 6.45mM)缓冲液足以维持组合物在 pH6.5-7.4 范围内的 pH 稳定性。

表 2-19 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂的种类和浓度、API 浓度、以及 pH 值对 API 纯度的影响

	纯度(%)
--	-------

组合物 编号	初始值	60℃ 10 天	40℃ 10 天	40℃ 30 天	25℃ 30 天	2-8℃ 30 天	2-8℃ 4 个月	光照 10 天
组合物 F1	98.40	73.66	96.69	92.77	97.70	98.39	98.45	96.99
组合物 F2	98.33	72.56	96.84	92.65	N/A	N/A	98.46	97.18
组合物 F3	98.34	72.13	96.70	92.75	97.65	98.39	98.45	96.88
组合物 F4	98.37	72.57	96.84	93.24	97.80	98.41	98.37	97.09
组合物 F5	98.34	72.53	96.63	93.06	N/A	N/A	98.45	97.43
组合物 F6	98.34	73.15	96.74	93.21	97.80	98.39	98.41	97.27
组合物 F7	98.36	72.87	96.79	93.51	97.88	98.42	98.39	97.12
组合物 F8	98.41	72.94	96.77	93.67	N/A	N/A	98.39	97.21
组合物 F9	98.44	72.29	96.76	93.40	97.85	98.40	98.39	97.11
组合物 F10	98.36	73.03	96.68	93.45	98.02	98.44	98.41	97.10
组合物 F11	98.36	72.65	96.57	93.54	N/A	N/A	98.40	97.39
组合物 F12	98.37	72.05	96.71	93.48	97.99	98.38	98.44	97.51

上表 2-19 的结果表明：本发明多肽化合物的组合物 F1 至 F12 的纯度为约 98.4%，于 60℃高温或强光照下放置 10 天，12 种组合物的 API 纯度下降相当，分别下降至 72.05-73.66%和 96.88-97.51%；于 40℃高温放置 10 天和 30 天，12 种组合物的 API 纯度下降相当，分别下降至 96.57-96.84%和 92.65-93.67%；于室温（25℃）放置 1 个月，4mg/mL 和 30mg/mL API 浓度的组合物的 API 纯度下降相当，降至 97.65-98.02%(降幅小于 0.7%)；低温（2-8℃）放置 30 天和 4 个月，未见 API 纯度明显变化。总的来说，12 种组合物的纯度稳定性表现相当，且有高度的温度依赖性，2-8℃低温下组合物 F1 至 F12 的纯度稳定性优异。

表 2-20 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲剂的浓度、API 浓度、
以及 pH 值对聚合物含量的影响

组合物编号	聚合物含量 (%)
-------	-----------

	2-8℃ 10 天	60℃ 10 天	40℃ 10 天	40℃ 30 天	25℃ 30 天	2-8℃ 30 天	光照 10 天
组合物 F1	0.05	0.71	0.10	0.24	0.06	0.03	0.68
组合物 F2	0.05	0.77	0.10	0.23	N/A	N/A	0.60
组合物 F3	0.05	0.72	0.09	0.24	0.06	0.06	0.74
组合物 F4	0.05	0.72	0.08	0.22	0.05	0.04	0.59
组合物 F5	0.06	0.74	0.09	0.20	N/A	N/A	0.47
组合物 F6	0.05	0.66	0.10	0.18	0.05	0.06	0.56
组合物 F7	0.05	0.72	0.08	0.18	0.05	0.03	0.62
组合物 F8	0.04	0.73	0.08	0.18	N/A	N/A	0.57
组合物 F9	0.04	0.66	0.09	0.18	0.06	0.04	0.60
组合物 F10	0.04	0.72	0.08	0.17	0.06	0.03	0.62
组合物 F11	0.05	0.78	0.09	0.18	N/A	N/A	0.48
组合物 F12	0.06	0.74	0.10	0.19	0.06	0.02	0.44

上表 2-20 的结果表明,组合物 F1 至 F12 的初始聚合物含量均为约为 0.05%。经 60℃高温放置 10 天后,增长至 0.66-0.78%; 经强光照 10 天后,增长至 0.44-0.74%; 40℃高温放置 1 个月后,增长至 0.17-0.24%; 室温 (25℃) 和低温 (2-8℃) 下放置 30 天, API 浓度 4mg/mL 至 30mg/mL 的组合物 F1 至 F12 的聚合物含量均保持在 0.02-0.06%, 几乎未见变化。总的来说, 12 种组合物的聚合物含量稳定性表现相当, 具有高度的温度依赖性, 组合物 F1 至 F12 在室温 (25℃) 和低温 (2-8℃) 的聚合物含量稳定。

综上可知,开展 12 种组合物 F1 至 F12 (7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液, 4、20、30mg/mL API, pH6.5、6.8、7.1、7.4) 于 60℃、40℃、强光照、25℃室温、2-8℃低温 1-4 个月的指标稳定性研究。结果表明, 4-30mg/mL API 浓度水平、pH6.5-7.4 的 12 种组合物 F1 至 F12 中, 各项指标 (澄清度、颜色、pH 值、API 纯度、聚合物含量) 的稳定性表现相当, 在低温、室温、高温和光照下均具有优异的澄清度、颜色和 pH 值稳定性, API 纯度稳定性和聚合物含量稳定性具有高度的温度依赖性, API 纯度和聚合物含量的低温 (2-8℃) 稳定性最佳。

结合表 2-18 至 2-20 可以看出, 在强光照下, 组合物 F1 至 F12 的澄清度和颜色没有变化, 而 API 纯度和聚合物含量表现出光敏感特征。因此, 对于包含本发明多肽化合物的组合物, 采用避光包装和储藏措施, 来规避光降解风险。

采用 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂, 采用 7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液作为缓冲剂, 包含 4-30mg/mL 本发明多肽化合物在 pH6.5-7.4 的范围内, 组合物在低温、室温、高温下均具有优异的各项指标 (澄清度、颜色、pH 值、

API 纯度、聚合物含量）的稳定性，在低温（2-8℃）下稳定性最佳。

[组合物实施例 7]

[组合物 G1、G1-a 至 G1-q 的制备]

按照下表 2-21-1 或 2-21-2，分别称取 46.00g 甘露醇、1.90 柠檬酸三钠二水合物、0.22g 柠檬酸一水合物，置于容器中，加入 800mL 注射用水，搅拌均匀。缓慢加入 0.5-1g 或 1-30.00 g 多肽化合物 P016（API），边加边搅拌。测试得到的混合物 pH 值，然后向容器中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 6.8-7.4，加入注射用水定容至 1000mL，混匀，由此得到具有如下组成的组合物 G1 或者组合物 G1-a 至 G1-q：包含 0.5-1mg/mL 或 1-30mg/mL 本发明多肽化合物 P016（API）作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 1.05mM：6.45mM=1:6.15）作为缓冲剂，pH 为 6.8-7.4。

制得药液可分装密封于 1)中性硼硅玻璃管制注射剂瓶或 2)预灌封注射器。

1)用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶(灭菌后)中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 G1 样品。

2) 用 0.22μm PES 膜滤过，分装于预灌封注射器，加塞密封，标示体积 0.5mL，即得组合物 G1-a 至 G1-q 样品。类似地，按照下表 2-21-3 至表 2-21-6，以上述相同的方法制备组合物 G1-a 至 G1-q 样品，除了各原料等比例减少。

表 2-21-1 组合物 G1 的组成

组分	用量	功能
多肽化合物 P016（API）	0.5-1g 或 1-30.00g (0.5-1mg/mL 或 1-30 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	46.00 g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	1.90 g (6.45 mM)	缓冲剂
柠檬酸一水合物	0.22 g (1.05 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水 溶液调 pH 至	6.8-7.4	pH 调节剂
加注射用水至	1000 mL	溶媒

表 2-21-2 组合物 G1-a 至 G1-q 的组成(预灌封注射器，批量可等比放大缩小)

组合物	规格	多肽化合物 P016 (API)	甘露醇	柠檬酸一 水合物	柠檬酸三钠 二水合物	0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	加注射用水 至
G1-a	0.5 mg/mL	0.50g	46.00g	0.22g	1.90g	6.8-7.4	加至 1000mL
G1-b	1 mg/mL	1.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-c	1.5 mg/mL	1.50 g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-d	2 mg/mL	2.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-e	2.5 mg/mL	2.50g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-f	3 mg/mL	3.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-g	3.5 mg/mL	3.50g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-h	4 mg/mL	4.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-i	4.5 mg/mL	4.50g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-j	5 mg/mL	5.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-k	5.5 mg/mL	5.50g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-l	6 mg/mL	6.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-m	7 mg/mL	7.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-n	8 mg/mL	8.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-o	20 mg/mL	20.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-p	24 mg/mL	24.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL
G1-q	30 mg/mL	30.00g	46.00g	0.22g	1.90g		加至 1000mL

表 2-21-3 组合物 G1-b 稳定性结果(0.5mL:0.5mg，1mg/mL)–

检验项目	25℃±2℃/RH60%±5%，时间				5℃±3℃，时间	
	0 天	1 个月	2 个月	3 个月	1 个月	3 个月
性状	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
pH 值	7.2	7.3	7.3	7.4	7.2	7.4
溶液的澄清度与颜色	溶液澄清 无色	溶液澄清 无色	溶液澄清 无色	溶液澄清 无色	溶液澄清 无色	溶液澄清 无色
聚合物	0.03%	0.07%	0.05%	0.10%	0.05%	0.03%
有关物质(总杂)	0.90%	1.7%	2.54%	2.64%	0.98%	1.11%
渗透压摩尔浓度	283mOs mol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
可见异物	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
不溶性微粒	32 粒	95 粒	7 粒	61 粒	101 粒	33 粒
	1 粒	11 粒	0 粒	10 粒	76 粒	5 粒
药物活性成分含量	99.5%	98.7%	98.2%	96.8%	99.7%	99.3%

说明：在表 2-21-3 中，用于测试的组合物 G1-b 的体积为 0.5mL，多肽化合物 P016 的含量为 0.5mg，组合物中多肽化合物 P016 的浓度为 1mg/mL。

表 2-21-4 组合物 G1-d(0.5mL:1mg, 2mg/mL)、G1-h(0.5mL:2mg, 4mg/mL)、G1-l(0.5mL:3mg, 6mg/mL)、G1-n(0.5mL:4mg, 8mg/mL)稳定性结果

检验项目	G1-d 2mg/mL			G1-h 4mg/mL			G1-l 6mg/mL			G1-n 8mg/mL		
	0 天	25 ℃ ±2 ℃ /RH 60% ±5% 1 个月	5℃ ±3 ℃ 1 个月	0 天	25 ℃ ±2 ℃ /RH 60% ±5% 1 个月	5℃ ±3 ℃ 1 个月	0 天	25 ℃ ±2 ℃ /RH 60% ±5% 1 个月	5℃ ±3 ℃ 1 个月	0 天	25 ℃ ±2 ℃ /RH 60% ±5% 1 个月	5℃ ±3℃ 1 个月
性状	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体	无色 澄明 液体
pH 值	7.3	7.4	7.4	7.3	7.4	7.3	7.3	7.3	7.4	7.3	7.3	7.3
溶液的澄清度与颜色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色	澄清 无色
聚合物	0.03 %	0.05 %	0.03 %	0.03 %	0.04 %	0.02 %	0.03 %	0.04 %	0.03 %	0.02 %	0.04 %	0.02 %
有关物质 (总杂)	0.85 %	1.5 %	0.73 %	0.80 %	1.4 %	0.73 %	0.79 %	1.5 %	0.73 %	0.81 %	1.4 %	0.70 %
渗透压摩尔浓度	284 mOs mol/ kg	N/A	N/A	287 mOs mol/ kg	N/A	N/A	288 mOs mol/ kg	N/A	N/A	291 mOs mol/ kg	N/A	N/A
可见异物	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
不溶性微粒	74 粒	136 粒	72 粒	108 粒	147 粒	63 粒	137 粒	145 粒	86 粒	157 粒	175 粒	74 粒
	1 粒	15 粒	2 粒	3 粒	16 粒	3 粒	7 粒	8 粒	5 粒	3 粒	12 粒	4 粒

药物 活性 成分 含量	101. 1%	101. 1%	101. 0%	101. 5%	101. 0%	101. 6%	102. 3%	102. 4%	101. 0%	101. 3%	102. 0%	101. 6%
----------------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

注：药物活性成分含量存在不高于 2.5% 的测量误差。

说明：在表 2-21-3 中，用于测试的组合物 G1-d 的体积为 0.5mL，多肽化合物 P016 的含量为 1mg，组合物中多肽化合物 P016 的浓度为 2mg/mL。用于测试的组合物 G1-h 的体积为 0.5mL，多肽化合物 P016 的含量为 2mg，组合物中多肽化合物 P016 的浓度为 4mg/mL。用于测试的组合物 G1-l 的体积为 0.5mL，多肽化合物 P016 的含量为 3mg，组合物中多肽化合物 P016 的浓度为 6mg/mL。用于测试的组合物 G1-n 的体积为 0.5mL，多肽化合物 P016 的含量为 4mg，组合物中多肽化合物 P016 的浓度为 8mg/mL。

表 2-21-5 组合物 G1-p 稳定性结果(0.5mL:12mg, 24mg/mL)

检验项目		25℃±2℃/RH60%±5%，时间			5℃±3℃，时间	
	0 天	1 个月	2 个月	3 个月	1 个月	3 个月
性状	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
pH 值	7.2	7.3	7.1	7.4	7.2	7.4
溶液的澄清度与颜色	溶液澄清无色	溶液澄清无色	溶液澄清无色	溶液澄清无色	溶液澄清无色	溶液澄清无色
聚合物	0.04%	0.07%	0.05%	0.11%	0.05%	0.03%
有关物质(总杂)	0.88%	1.6%	2.64%	2.69%	1.0%	1.07%
渗透压摩尔浓度	298mOsmol/kg	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
可见异物	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
不溶性微粒	125 粒	85 粒	244 粒	28 粒	110 粒	57 粒
	35 粒	3 粒	2 粒	1 粒	72 粒	4 粒
药物活性成分含量	101.1%	100.8%	99.8%	98.6%	101.3%	100.6%

注：药物活性成分含量存在不高于 2.5%的测量误差。

说明：在表 2-21-5 中，用于测试的组合物 G1-p 的体积为 0.5mL，多肽化合物 P016 的含量为 12mg，组合物中多肽化合物 P016 的浓度为 24mg/mL。

表 2-21-6 组合物 G1-q 稳定性结果(0.5mL:15mg, 30mg/mL)

检验项目	检验结果				
	0 天	40℃ 10 天	40℃ 30 天	25±2℃， RH60%±5% 30 天	光照 10 天
性状	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体	无色澄明液体
pH 值	7.3	7.3	7.2	7.2	7.3
溶液的澄清度与颜色	溶液澄清无色	溶液澄清无色	溶液澄清无色	溶液澄清无色	溶液澄清无色
不溶性微粒	245 粒	339 粒	195 粒	214 粒	130 粒
	21 粒	20 粒	31 粒	117 粒	23 粒
聚合物	0.05%	0.12% (12 天)	0.29%	0.11%	0.26%
有关物质	0.83%	2.54% (12 天)	4.86%	1.36%	0.89

说明：在表 2-21-6 中，用于测试的组合物 G1-q 的体积为 0.5mL，多肽化合物 P016 的含量为 15mg，组合物中多肽化合物 P016 的浓度为 30mg/mL。

以上表 2-21-3 至表 2-21-6 的结果表明，不同药物浓度的代表性组合物，例如药物浓度为 1mg/mL 至 30mg/mL，均显示具有温度依赖的稳定性。并且，在 25℃下，有关物质（总杂）指标下，各组合物均表现出相当的稳定性趋势。在 2-8℃下，性状、pH、溶液澄清度和颜色、聚合物、含量、有关物质、不溶性微粒、可见异物等指标稳定，指示组合物在 2-8℃具有优良的稳定性。

[组合物 G2 的制备]

按照下表 2-22，分别称取 12.65 g 甘露醇、0.52 g 柠檬酸三钠二水合物、0.06 g 柠檬酸一水合物，置于烧杯中，加入 220mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 1.1 g 多肽化合物 P016 (API)，边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值，然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 7.2（允许 pH 6.8-7.4），加注射用水定容至 275mL，混匀，用 0.22μm PES 膜滤过，由此得到具有如下组成的组合物 G2：包含 4 mg/mL 本发明多肽化合物 P016 (API) 作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液(柠檬酸:柠檬酸三钠摩尔浓度比为 1.05mM:6.45mM=1:6.15) 作为缓冲剂，pH 为 7.2（允许 6.8-7.4）。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.1mL/瓶，共分装 250 瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 G2 样品。

表 2-22 组合物 G2 的组成

组分	用量	功能
多肽化合物 P016 (API)	1.1g (4 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	12.65g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	0.52 g (6.45 mM)	缓冲剂
柠檬酸一水合物	0.06 g (1.05 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	7.2 (允许 6.8-7.4)	pH 调节剂
加注射用水至	275 mL	溶媒

[组合物 G3 的制备]

按照下表 2-23，分别称取 12.65 g 甘露醇、0.52 g 柠檬酸三钠二水合物、0.06 g 柠檬酸一水合物，置于烧杯中，加入 220mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加 8.25 g 多肽化合物 P016（API），边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值，然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 7.2（允许 pH 6.8-7.4），加注射用水定容 275mL，混匀，用 0.22μm PES 膜滤过，由此得到具有如下组成的组合物 G3：包含 30 mg/mL 本发明多肽化合物 P016（API）作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 1.05mM：6.45mM=1:6.15）作为缓冲剂，pH 为 7.2（允许 6.8-7.4）。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.1mL/瓶，共分装 250 瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 G3 样品。

表 2-23 组合物 G3 的组成

组分	用量	功能
----	----	----

多肽化合物 P016 (API)	8.25g (30 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	12.65g (46 mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	0.52 g (6.45 mM)	缓冲剂
柠檬酸一水合物	0.06 g (1.05 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	7.2 (允许 6.8-7.4)	pH 调节剂
加注射用水至	275 mL	溶媒

[组合物 G4 的制备]

按照下表 2-24, 分别称取 46.00g 甘露醇、1.985 g 柠檬酸三钠二水合物、0.158 g 柠檬酸一水合物, 置于烧杯中, 加入 800mL 注射用水, 搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 0.5-1g 或 1-30.00 g 多肽化合物 P016 (API), 边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值, 然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 6.8-7.4。另外加入剩余注射用水定容至 1000mL, 混匀, 用 0.22μm PES 膜滤过, 由此得到具有如下组成的组合物 G4: 包含 0.5-1mg/mL 或 1-30mg/mL 本发明多肽化合物 P016 (API) 作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂, 采用 7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液(柠檬酸: 柠檬酸三钠摩尔浓度比为 0.75mM: 6.75mM=1:9) 作为缓冲剂, pH 为 6.8-7.4。

用 0.22μm PES 膜滤过, 分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶(灭菌后) 中, 1.0mL/瓶, 加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞(灭菌后) 全压塞, 加抗生素用铝塑组合盖轧盖, 即得组合物 G4 样品。

表 2-24 组合物 G4 的组成

组分	用量	功能
多肽化合物 P016 (API)	0.5-1g 或 1-30.00g (0.5-1 mg/mL 或 1-30 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	46.00 g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	1.985 g (6.75 mM)	缓冲剂

柠檬酸一水合物	0.158 g (0.75 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	6.8-7.4	pH 调节剂
加注射用水至	1000 mL	溶媒

[组合物 G5 的制备]

按照下表 2-25, 分别称取 46.00g 甘露醇、1.324 g 柠檬酸三钠二水合物、0.105 柠檬酸一水合物, 置于烧杯中, 加入 800mL 注射用水, 搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 0.5-1g 或 1-30.00 g 多肽化合物 P016 (API), 边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值, 然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 6.8-7.4, 加入剩余注射用水定容至 1000mL, 混匀, 用 0.22μm PES 膜滤过, 由此得到具有如下组成的组合物 G5: 包含 0.5-1mg/mL 或 1-30mg/mL 本发明多肽化合物 P016 (API) 作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂, 采用 5.0 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液(柠檬酸: 柠檬酸三钠摩尔浓度比为 0.50 mM: 4.50 mM=1:9) 作为缓冲剂, pH 为 6.8-7.4。

用 0.22μm PES 膜滤过, 分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶(灭菌后) 中, 1.0mL/瓶, 加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞(灭菌后) 全压塞, 加抗生素用铝塑组合盖轧盖, 即得组合物 G5 样品。

表 2-25 组合物 G5 的组成

组分	用量	功能
多肽化合物 P016 (API)	0.5-1g 或 1-30.00g (1-30 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	46.00 g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	1.324 g (4.50 mM)	缓冲剂
柠檬酸一水合物	0.105 g (0.50 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	6.8-7.4	pH 调节剂
加注射用水至	1000 mL	溶媒

[组合物 G6 的制备]

按照下表 2-26，分别称取 46.00g 甘露醇、1.90 柠檬酸三钠二水合物、0.22g 柠檬酸一水合物，置于烧杯中，加入 800mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 1.00 g 多肽化合物 P016（API），边加边搅拌。测试得到的混合物 pH 值，然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 6.8-7.4，加入注射用水定容至 1000mL，混匀，由此得到具有如下组成的组合物 G6：包含 1.00mg/mL 本发明多肽化合物 P016（API）作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 1.05mM：6.45mM=1:6.15）作为缓冲剂，pH 为 6.8-7.4。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 G6 样品。

表 2-26 组合物 G6 的组成

组分	用量	功能
多肽化合物 P016（API）	1.00 g (1.00 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	46.00 g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	1.90 g (6.45 mM)	缓冲剂
柠檬酸一水合物	0.22 g (1.05 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	6.8-7.4	pH 调节剂
加注射用水至	1000 mL	溶媒

[组合物 G7 的制备]

按照下表 2-27，分别称取 46.00g 甘露醇、1.985 g 柠檬酸三钠二水合物、0.158 g 柠檬酸一水合物，置于烧杯中，加入 800mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 1.00 g 多肽化合物 P016（API），边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值，然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1MHCl 水溶液调节 pH 至 6.8-7.4。另外加入剩余注射用水定容至 1000mL，混匀，由此得到具有如下组成的组合物 G7：包含 1.00 mg/mL 本发明多肽化合物 P016(API)作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 0.75mM：6.75mM=1:9）作为缓冲剂，pH 为 6.8-7.4。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 G7 样品。

表 2-27 组合物 G7 的组成

组分	用量	功能
多肽化合物 P016 (API)	1.0 g (1.00 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	46.00 g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	1.985 g (6.75 mM)	缓冲剂
柠檬酸一水合物	0.158 g (0.75 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	6.8-7.4	pH 调节剂
加注射用水至	1000 mL	溶媒

[组合物 G8-A 和组合物 G8-B 的制备]

按照下表 2-28，分别称取 46.00g 甘露醇、1.90 柠檬酸三钠二水合物、0.22g 柠檬酸一水合物，置于容器中，加入 800mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 30.00 g 多肽化合物 P016 (API)，边加边搅拌。测试得到的混合物 pH 值，然后向容器中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 6.8-7.4，加入注射用水定容至 1000mL，混匀，由此得到具有如下组成的组合物 G8-B：包含 30.0mg/mL 本发明多肽化合物 P016 (API) 作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 1.05mM：6.45mM=1:6.15）作为缓冲剂，pH 为 6.8-7.4。

与以上方法类似地，制备组合物 G8-A，不同之处在于多肽化合物 P016 的用量为 4.00 g。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 G8-A 或 G8-B 样品。

表 2-28-1 组合物 G8-A 和 G8-B 的组成(批量等比放大缩小)

组分	G8-A 用量	G8-B 用量	功能
多肽化合物 P016 (API)	4.0g (4.00 mg/mL)	30.0g (30.00 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	46.00 g (46mg/mL)	46.00 g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合 物	1.90 g (6.45 mM)	1.90 g (6.45 mM)	缓冲剂
柠檬酸一水合物	0.22 g (1.05 mM)	0.22 g (1.05 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	6.8-7.4	6.8-7.4	pH 调节剂
加注射用水至	1000 mL	1000 mL	溶媒

表 2-28-2 G8-A 稳定性结果(4mg/mL)–

检验项目		25℃±2℃/RH60%±5%，时 间			5℃±3℃，时间		
	0 天	1 个月	3 个月	6 个月	3 个月	6 个月	12 个月
性状	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体
pH 值	7.3	7.2	7.3	7.2	7.3	7.3	7.4
溶液的澄清 度与颜色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色
聚合物	0.04%	0.08%	0.13%	0.20%	0.06%	0.07%	0.08%
有关物质 (总杂)	0.87%	1.6%	3.2%	5.0%	1.1%	1.2%	1.2%
渗透压摩尔 浓度	292mOs mol/kg	294mOs mol/kg	288mOs mol/kg	287mO smol/k g	287mO smol/kg	286mO smol/kg	282mO smol/kg
可见异物	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
不溶性微粒	15 粒	4 粒	38 粒	8 粒	7 粒	11 粒	19 粒
	1 粒	0 粒	2 粒	4 粒	0 粒	1 粒	7 粒
药物活性成 分含量	99.2%	99.3%	96.3%	95.2%	99.6%	99.2%	98.1%

表 2-28-3 G8-B 稳定性结果(30mg/mL)–

检验项目		25℃±2℃/RH60%±5%，时 间	5℃±3℃，时间
------	--	------------------------	----------

	0 天	1 个月	3 个月	6 个月	3 个月	6 个月	12 个月
性状	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体	无色澄 明液体
pH 值	7.3	7.3	7.3	7.4	7.4	7.4	7.5
溶液的澄清 度与颜色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色	澄清无 色
聚合物	0.05%	0.09%	0.13%	0.19%	0.07%	0.07%	0.08%
有关物质 (总杂)	0.87%	1.6%	3.4%	5.1%	1.1%	1.2%	1.3%
渗透压摩尔 浓度	303mOs mol/kg	316mOs mol/kg	307mOs mol/kg	306mO smol/k g	308mO smol/kg	305mO smol/kg	301mO smol/kg
可见异物	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
不溶性微粒	58 粒	21 粒	10 粒	18 粒	4 粒	65 粒	46 粒
	7 粒	0 粒	0 粒	1 粒	0 粒	3 粒	6 粒
药物活性成 分含量	100.6%	101.1%	96.7%	94.4%	99.4%	98.1%	100.4%

依据表 2-28-2 和表 2-28-3，组合物稳定性数据表明，组合物 G8-A 和组合物 G8-B 具有温度依赖稳定性。并且，在 2-8℃ 长期储存 12 个月后，组合物指标仍旧稳定，指示组合物具有优良的稳定性，各项指标均满足皮下注射给药要求。

[组合物 G9 的制备]

按照下表 2-29，分别称取 46.00g 甘露醇、1.985 g 柠檬酸三钠二水合物、0.158 g 柠檬酸一水合物，置于烧杯中，加入 800mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 30.0 g 多肽化合物 P016（API），边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值，然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 6.8-7.4。另外加入剩余注射用水定容至 1000mL，混匀，由此得到具有如下组成的组合物 G9：包含 30.00 mg/mL 本发明多肽化合物 P016（API）作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 7.5 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 0.75mM：6.75mM=1:9）作为缓冲剂，pH 为 6.8-7.4。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 G9 样品。

表 2-29 组合物 G9 的组成

组分	用量	功能
多肽化合物 P016 (API)	30.0 g (30.00 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	46.00 g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	1.985 g (6.75 mM)	缓冲剂
柠檬酸一水合物	0.158 g (0.75 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	6.8-7.4	pH 调节剂
加注射用水至	1000 mL	溶媒

[组合物 G10 的制备]

按照下表 2-30，分别称取 46.00g 甘露醇、1.324 g 柠檬酸三钠二水合物、0.105 g 柠檬酸一水合物，置于烧杯中，加入 800mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 1.00 g 多肽化合物 P016 (API)，边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值，然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 6.8-7.4，加入剩余注射用水定容至 1000mL，混匀，由此得到具有如下组成的组合物 G10：包含 1.00mg/mL 本发明多肽化合物 P016(API)作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 5.0 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 0.50 mM：4.50 mM=1:9）作为缓冲剂，pH 为 6.8-7.4。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 G10 样品。

表 2-30 组合物 G10 的组成

组分	用量	功能
多肽化合物 P016 (API)	1.0g (1.00 g/mL)	活性药物成分
甘露醇	46.00 g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	1.324 g (4.50 mM)	缓冲剂

柠檬酸一水合物	0.105 g (0.50 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	6.8-7.4	pH 调节剂
加注射用水至	1000 mL	溶媒

[组合物 G11 的制备]

按照下表 2-31，分别称取 46.00g 甘露醇、1.324 g 柠檬酸三钠二水合物、0.105 g 柠檬酸一水合物，置于烧杯中，加入 800mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 30.0 g 多肽化合物 P016（API），边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值，然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 6.8-7.4，加入剩余注射用水定容至 1000mL，混匀，由此得到具有如下组成的组合物 G11：包含 30.00mg/mL 本发明多肽化合物 P016（API）作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 5.0 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 0.50 mM：4.50 mM=1:9）作为缓冲剂，pH 为 6.8-7.4。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 G11 样品。

表 2-31 组合物 G11 的组成

组分	用量	功能
多肽化合物 P016 (API)	30.0g (30.00 mg/mL)	活性药物成分
甘露醇	46.00 g (46mg/mL)	渗透压调节剂
柠檬酸三钠二水合物	1.324 g (4.50 mM)	缓冲剂
柠檬酸一水合物	0.105 g (0.50 mM)	缓冲剂
用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	6.8-7.4	pH 调节剂
加注射用水至	1000 mL	溶媒

本发明上述的组合物 G1-G11，其含枸橼酸盐、甘露醇辅料组合，其在高温

下均具有优越的溶液澄清度、颜色、纯度、聚合物、pH 值的经时稳定性。

[组合物实施例 8-防腐剂配方]

[组合物 H1 的制备]

按照下表 2-32，分别称取 920mg 甘露醇、37.94mg 柠檬酸三钠二水合物、4.41mg 柠檬酸一水合物，置于烧杯中，加入 16mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 600 mg 多肽化合物 P016（API），边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值，然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 7.2，加入剩余注射用水定容至 20mL，混匀，由此得到具有如下组成的组合物 GH1：包含 30.00mg/mL 本发明多肽化合物 P016（API）作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂，采用 7.50 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 1.05 mM：6.45 mM）作为缓冲剂，pH 为 7.2。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 H1 样品。

表 2-32 组合物 H1 至 H3、对比组合物 H-C1 至 H-C3 的组成

组份	H1	H2	H3	H-C1	H-C2	H-C3
多肽化合物 P016（API）	600mg (30mg/mL)	600mg (30mg/mL)	600mg (30mg/mL)	600mg (30mg/mL)	600mg (30mg/mL)	600mg (30mg/mL)
甘露醇	920mg (46mg/mL)	920mg (46mg/mL)	800mg (40mg/mL)	920mg (46mg/mL)	/	/
柠檬酸一水合物	4.41mg (1.05 mM)	4.41mg (1.05 mM)	4.41mg (1.05 mM)	/	4.41mg (1.05 mM)	4.41mg (1.05 mM)
柠檬酸三钠二水合物	37.94mg (6.45 mM)	37.94mg (6.45 mM)	37.94mg (6.45 mM)	/	37.94mg (6.45 mM)	37.94mg (6.45 mM)
磷酸二氢钠	/	/	/	17.94mg (7.5mM)	/	/
丙二醇	/	/	/	/	/	560mg (28mg/mL)
氯化钠	/	/	/	/	160mg (8mg/mL)	/
间甲酚	/	60mg (3mg/mL)	/	/	/	/
苯酚		/	110mg (5.5mg/mL)			
用 0.1M NaOH 或	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2

0.1M HCl 水 溶液调 pH 至						
注射用水至	20mL	20mL	20mL	20mL	20mL	20mL

注：辅料用量允许不超过千分之五的误差。例如柠檬酸一水合物 4.41mg，其可以在 4.378-4.422mg 的范围内变化。

[对比组合物 H-C1、H-C2、H-C3]

如上表 2-32，采用制备 H1 相同的方法制备对比组合物 H-C1、H-C2 和 H-C3。H-C1 区别仅在于将 H1 中 37.94mg 柠檬酸三钠二水合物、4.41mg 柠檬酸一水合物替换为 17.94mg 磷酸二氢钠（7.5mM）；H-C2 区别仅在于将 H1 中 920mg 甘露醇替换为 160mg 氯化钠；H-C3 区别仅在于将 H1 中 920mg 甘露醇替换为 560mg 丙二醇。

[组合物 H2 和组合物 H3 的制备]

按照上表 2-32，分别称取 920mg 甘露醇、37.94mg 柠檬酸三钠二水合物、4.41mg 柠檬酸一水合物，置于烧杯中，加入 16mL 注射用水，搅拌均匀。向烧杯中缓慢加入 600 mg 多肽化合物 P016（API），边加边搅拌。测试得到的混合物的 pH 值，然后向烧杯中加入用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调节 pH 至 7.2，加入 60mg 间甲酚或 110mg 苯酚，边加边搅拌，搅拌溶解混匀后，微调 pH 至 7.2，加入剩余注射用水定容至 20mL，混匀，由此得到具有如下组成的组合物 H2 或 H3：包含 30.00mg/mL 本发明多肽化合物 P016（API）作为药物活性成分、包含 46mg/mL 甘露醇作为渗透压调节剂、包含 3.00 mg/mL 间苯酚或 5.5mg 苯酚作为防腐剂，采用 7.50 mM 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液（柠檬酸：柠檬酸三钠摩尔浓度比为 1.05 mM：6.45 mM）作为缓冲剂，pH 为 7.2。

用 0.22μm PES 膜滤过，分装于 2mL 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶（灭菌后）中，1.0mL/瓶，加注射液用局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞（灭菌后）全压塞，加抗生素用铝塑组合盖轧盖，即得组合物 H2 或 H3 样品。

表 2-33 不同组合物的澄清度和颜色

考察点	温度	组合物 H1	组合物 H2	组合物 H3	对比组合物 H-C1	对比组合物 H-C2	对比组合物 H-C3
10 天	-20℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	澄清无色	澄清无色	澄清无色
	40℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 2~3	澄清无色	澄清无色

	60℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	澄清无色	澄清无色	澄清无色
	25℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 2~3	无色，浊度 1	澄清无色
	2~8℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 3~4	澄清无色	澄清无色
1 个月	40℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 4	澄清无色	澄清无色
	25℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 4	无色，浊度 4	无色，浊度 2~3
	2~8℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 4	澄清无色	澄清无色
3 个月	25℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 4	无色，浊度 4	无色，浊度 2~3
	2~8℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 4	无色，浊度 1~2	澄清无色
6 个月	40℃	澄清,黄色 2	澄清,黄色 0.5~1	澄清,黄色 1	澄清,黄色 2	澄清,黄色 0.5~1	澄清,黄色 1
	60℃	澄清,黄色 7	澄清,黄色 7~8	澄清,黄色 7~8	澄清,黄色 10	澄清,黄色 7~8	澄清,黄色 7~8
	25℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 4	无色，浊度 4	无色，浊度 4
	2~8℃	澄清无色	澄清无色	澄清无色	无色，浊度 4	无色，浊度 1~2	无色，浊度 1

表 2-33 的结果表明：

- 1) 较对比组合物 H-C1(磷酸盐)、H-C2(氯化钠)、H-C3(丙二醇)，组合物 H1 (含枸橼酸盐、甘露醇)，依旧表现出更好的溶液澄清度。
- 2) 意想不到的是，含防腐剂苯酚或间甲酚的组合物 H2 和 H3，较无防腐剂的组合物 H1，在 40℃下具有更小的颜色深度改变，防腐剂的加入改善了组合物颜色性状稳定性。

表 2-34 HPLC-UV 测定不同组合物的色谱纯度

考察点	温度	组合物 H1	组合物 H2	组合物 H3	对比组合物 H-C1	对比组合物 H-C2	对比组合物 H-C3
10 天	-20℃	96.52%	96.40%	96.43%	96.51%	96.52%	96.53%
	40℃	94.74%	94.72%	94.41%	94.35%	94.75%	94.73%
	60℃	81.53%	81.26%	80.38%	77.89%	80.89%	82.30%
1 个月	40℃	91.46%	90.99%	90.94%	88.28%	91.13%	91.41%

3 个月	2~8℃	96.03%	96.45%	96.42%	84.52%	95.92%	96.41%
	25℃	93.69%	94.21%	93.86%	78.32%	41.49%	87.48%
6 个月	2~8℃	95.83%	95.82%	95.79%	/	/	/
	25℃	90.71%	91.91%	91.63%	/	/	/

表 2-35 SEC-HPLC 测定不同组合物的聚合物

考察点	温度	组合物 H1	组合物 H2	组合物 H3	对比组 合物 H-C1	对比组 合物 H-C2	对比组 合物 H-C3
10 天	-20℃	0.07%	0.09%	0.09%	0.08%	0.12%	0.10%
	40℃	0.15%	0.17%	0.18%	0.20%	0.18%	0.16%
	60℃	0.59%	0.63%	0.60%	2.92%	0.68%	0.55%
1 个月	40℃	0.25%	0.26%	0.25%	0.22%	0.30%	0.25%
3 个月	2~8℃	0.13%	0.13%	0.13%	0.11%	0.13%	0.12%
	25℃	0.12%	0.21%	0.22%	0.29%	0.39%	1.06%
6 个月	2~8℃	0.07%	0.08%	0.08%	/	/	/
	25℃	0.24%	0.18%	0.17%	/	/	/

综上，在高浓度活性 P016 药物浓度下，较 H1 的无防腐剂配方，含防腐剂的 H2 和 H3 配方，同样表现出相当的聚合物、有关物质、澄清度稳定性概况，且改善的颜色性状热稳定性。通过本发明组合物 H1 至 H3 与对比组合物 H-C1 至 H-C3 的对比，再次表明柠檬酸盐缓冲体系、甘露醇渗透压调节剂的辅料组成具有优良的理化的热稳定特征。

[组合物实施例 9-防腐剂配方]

15mM 柠檬酸盐缓冲液：1) 15mM 柠檬酸：称取 0.3143g 柠檬酸一水合物，用水稀释溶解至 100mL，即得。2) 15mM 柠檬酸三钠：称取 0.4414g 柠檬酸三钠二水合物，用水稀释溶解至 100mL，即得。3) 取 10.5mL 的 15mM 柠檬酸与 64.5mL 的 15mM 柠檬酸三钠混合，制得 15mM 柠檬酸盐缓冲液。

55mg/3mL 苯酚贮备液：准确苯酚适量，用水稀释溶解定容即得。

30mg/3mL 间甲酚贮备液：准确间苯酚适量，用水稀释溶解定容即得。

组合物 I1 至 I12 的配制：根据下表 2-36，将适量甘露醇加入各自容量器中，按需加入适量注射用水、柠檬酸盐缓冲液、甘油或丙二醇、氯化钠搅拌混匀后，称取适量 P016 多肽缓慢加入其中，摇匀溶解得到澄清溶液后，用 0.1M 度 HCl 或 0.1M NaOH 调节 pH 值，按需滴加 3mL 的苯酚贮备液或间甲酚贮备液，按需调节 pH 至目标值，并用注射用水定容至 10mL 终体积，混匀。用 0.22μm 无菌

聚醚砜膜（PES）滤过，分装于经灭菌的 2mL 注射剂小瓶中，1.0mL/瓶，经灭菌的局部覆聚四氟乙烯膜丁基橡胶塞加塞，铝塑组合盖轧盖，即得组合物 I1 至 I12。

表 2-36 组合物 I1 至 I12 的组成

序号	组分	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8	I9	I10	I11	I12
1	多肽化合物 P016 (API)	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
2	15mM 柠檬酸盐 缓冲液	5m L (7.5 m M)	5m L (7.5 m M)	5m L (7.5 m M)	5m L (7.5 mM)	5m L (7.5 m M)	5m L (7.5 m M)	5m L (7.5 m M)	5m L (7.5 m M)	5m L (7.5 mM)	5m L (7.5 mM)	5m L (7.5 mM)	5m L (7.5 mM)
3	甘露醇	460 mg (46 mg/ mL)	460 mg (46 mg/ mL)	/	/	220 mg (22 mg/ mL)	220 mg (22 mg/ mL)	/	/	180 mg (18 mg/ mL)	200 mg (20 mg/ mL)	/	/
4	甘油	/	/	220 mg (22 mg/ mL)	/	120 mg (12 mg/ mL)	/	/	120 mg (12 mg/ mL)	120 mg (12 mg/ mL)	/	/	120 mg (12 mg/ mL)
5	丙二醇	/	/	/	160 mg (16 mg/ mL)	/	100 mg (10 mg/ mL)	110 mg (11 mg/ mL)	/	/	100 mg (10 mg/ mL)	100 mg (10 mg/ mL)	/
6	氯化钠	/	/	/	/	/	/	35 mg	35 mg	/	/	30 mg	30 mg
7	55mg/3m L 苯酚	/	/	/	3m L (5.5 mg/ mL)	/	/	/	/	3m L (5.5 mg/ mL)	3m L (5.5 mg/ mL)	3m L (5.5 mg/ mL)	3m L (5.5 mg/ mL)
8	30mg/3m L 间甲酚	/	/	3m L (3m g/m L)	/	3m L (3m g/m L)	3m L (3m g/m L)	3m L (3m g/m L)	3m L (3m g/m L)	/	/	/	/

9	注射用水	3mL	3mL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	用 0.1M NaOH 或 0.1M HCl 水溶液调 pH 至	7.2	8.0	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
11	加注射水定容至	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL

表 2-37 组合物 I1 至 I12 的溶液澄清度和颜色

组合物 时间	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8	I9	I10	I11	I12
0 天	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清
10 天 40℃	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清
10 天 60℃	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清
1 个月 40℃	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清
1 个月 2-8℃	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清
1 个月 25℃	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清	无色澄清

表 2-38 组合物 I1 至 I12 的聚合物(%)

组合物 时 间	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8	I9	I10	I11	I12
0 天	0.09	0.05	0.06	0.08	0.08	0.10	0.07	0.04	0.04	0.06	0.07	0.07
10 天 40℃	0.10	0.12	0.13	0.13	0.11	0.13	0.12	0.11	0.12	0.13	0.11	0.13
10 天 60℃	0.78	0.69	1.06	0.81	0.91	0.87	0.94	0.93	1.00	0.93	0.86	0.96
1 个月 40℃	0.32	0.33	0.40	0.36	0.35	0.33	0.38	0.42	0.42	0.33	0.38	0.44
1 个月 2-8℃	0.08	0.07	0.08	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.08	0.12	0.08
1 个月 25℃	0.11	0.13	0.14	0.12	0.13	0.11	0.12	0.13	0.14	0.12	0.13	0.15

表 2-39 组合物 I1 至 I12 的纯度 (%)

组合物	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8	I9	I10	I11	I12
0 天	99.15	99.08	99.13	99.13	99.07	99.15	99.19	99.13	99.21	99.12	99.15	99.11
10 天 40℃	97.06	97.03	96.21	96.97	97.21	97.22	97.35	97.41	97.07	97.21	97.40	97.20
10 天 60℃	73.72	73.12	70.72	73.38	72.89	73.01	72.77	74.10	71.18	70.89	74.74	74.48
1 个月 40℃	90.82	90.03	89.34	90.72	91.40	91.36	91.62	91.59	90.87	91.51	91.62	91.27
1 个月 2-8℃	98.95	98.95	98.92	98.97	98.96	98.94	98.97	98.95	98.97	98.97	98.94	98.91
1 月 25℃	98.52	98.01	97.69	98.08	98.17	98.17	98.25	98.24	98.11	98.23	97.26	97.24

表 2-37 至表 2-39 的结果表明：

溶液澄清度：在防腐剂苯酚或间甲酚的组合物 I3 至 I12，尽管含有丙二醇、甘油、氯化钠或其组合作为渗透压调节剂，在 25℃和 40℃下 1 个月、60℃10 天，均未出现浊度增加的现象。这与无防腐剂配方不同，当无防腐剂的组合物采用丙二醇或氯化钠作为渗透压调节剂时，其易出现浊度增加现象。意外发现，防腐剂苯酚或间甲酚的使用，使得组合物可采用更多种类的渗透压调节剂(例如，甘露醇、丙二醇、甘油、氯化钠及其组合)，且不破坏其溶液性状/澄清度的物理稳定性。

聚合物(%)：较无防腐剂组合物 I1 和 I2，含防腐剂的组合物 I3 至 I12，在 40℃或 25℃或 2-8℃表现出相当的稳定性趋势。苯酚或间甲酚防腐剂、以及单个或组合的渗透压调节剂的引入，未导致组合物 I3 至 I12 中聚合物指标恶化。

纯度(%)：组合物 I1 至 I12 均表现出温度依赖稳定性。组合物 I3 至 I12 采用不同的防腐剂(间甲酚或苯酚)与渗透压调节剂(甘露醇、丙二醇、甘油、氯化钠)组合，均表现出相似的温度依赖的纯度降低。

氨基酸序列：

在序列表中的编号	化合物名称	结构式
SEQ ID NO:1	P001	Y-X ₁ -E-G-T-X ₂ -T-S-D-Y-X ₃ -I-X ₄ -L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X ₁ 是 Aib; X ₂ 是 αMePhe; X ₃ 是 Aib; X ₄ 是 Aib, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:1)
SEQ ID NO:2	P007	Y-X ₁ -E-G-T-X ₂ -T-S-D-Y-X ₃ -I-X ₄ -L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X ₁ 是 Aib; X ₂ 是 αMePhe; X ₃ 是 Aib; X ₄ 是 Aib; 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基) ₂ -(γ-Glu) ₁ -CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:2).
SEQ ID NO:3	P008	Y-X ₁ -E-G-T-X ₂ -T-S-D-Y-X ₃ -I-X ₄ -L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

		其中 X ₁ 是 Aib; X ₂ 是 α MePhe; X ₃ 是 Aib; X ₄ 是 Aib; 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基) ₂ -(γ -Glu) ₁ -CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:3).
SEQ ID NO:4	P013	Y-X ₁ -E-G-T-X ₂ -T-S-D-Y-X ₃ -I-X ₄ -L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X ₁ 是 Aib; X ₂ 是 α MePhe; X ₃ 是 Aib; X ₄ 是 Aib; 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基) ₂ -(γ -Glu) ₁ -CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:4).
SEQ ID NO:5	P014	Y-X ₁ -E-G-T-X ₂ -T-S-D-Y-X ₃ -I-X ₄ -L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X ₁ 是 Aib; X ₂ 是 α MePhe; X ₃ 是 Aib; X ₄ 是 Aib; 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基) ₂ -(γ -Glu) ₁ -CO-(CH ₂) ₂₀ -CO ₂ H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:5).
SEQ ID NO:6	P015	Y-X ₁ -E-G-T-X ₂ -T-S-D-Y-X ₃ -I-X ₄ -L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X ₁ 是 Aib; X ₂ 是 α MePhe; X ₃ 是 Aib; X ₄ 是 Aib; 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基) ₂ -(γ -Glu) ₃ -CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:6).
SEQ ID NO:7	P016	Y-X ₁ -E-G-T-X ₂ -T-S-D-Y-X ₃ -I-X ₄ -L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X ₁ 是 Aib; X ₂ 是 α MePhe; X ₃ 是 Aib; X ₄ 是 Aib; 在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基) ₃ -(γ -Glu) ₁ -CO-(CH ₂) ₂₀ -CO ₂ H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:7).
SEQ ID NO:8	P017	Y-X ₁ -E-G-T-X ₂ -T-S-D-Y-X ₃ -I-X ₄ -L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X ₁ 是 Aib; X ₂ 是 α MePhe; X ₃ 是 Aib; X ₄ 是 Aib; 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基) ₂ -(γ -Glu) ₁ -CO-(CH ₂) ₂₀ -CO ₂ H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:8).

SEQ ID NO:9	P018	Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 αMePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₃-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:9).
SEQ ID NO:10	P019	Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 αMePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:10).
SEQ ID NO:11	P020	Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 αMePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰, 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺(SEQ ID NO:11).
SEQ ID NO:12	式 I	Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K; 其中 X₁ 是 Aib; X₂ 是 αMePhe; X₃ 是 Aib; X₄ 是 Aib; 在 I 式的 16 位、24 位、28、40 位 K 中任选 1 个 K 的位置, 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-Z 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰, 其中每个 a 独立的选自 1、2、3 的整数, 每个 b 独立的选自 1、2、3 的整数, 每个 c 独立的选自 16、18、20 的整数, 其中 Z 独立的选自-CH₃、羧酸或羧酸生物电子等排体、膦酸盐/酯或磺酸盐/酯, 优选是-COOH; 并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (SEQ ID NO:12)。

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物，所述药物组合物的 pH 为约 5.0-约 9.0，并且所述药物组合物包含约 0.1-约 50mg/mL 的下式 I 的多肽化合物：

Y-Aib-E-G-T- α MePhe-T-S-D-Y-Aib-I-Aib-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K²⁴-W-L-L-K²⁸-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K 式 I (SEQ ID NO:12)；

其中，

在 I 式的 16 位、24 位、28、40 位 K 中任选 1 个 K 的位置，通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-Z 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰，其中每个 a 独立的选自 1、2、3 的整数，每个 b 独立的选自 1、2、3 的整数，每个 c 独立的选自 16、18、20 的整数，其中 Z 独立的选自 -CH₃、羧酸或羧酸生物电子等排体、磷酸盐/酯或磺酸盐/酯，优选是 -COOH；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述式 I 的多肽化合物是

Y-Aib-E-G-T- α MePhe-T-S-D-Y-Aib-I-Aib-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K²⁴-W-L-L-K²⁸-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K 式 I，其中

在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P007, SEQ ID NO:2)；或

在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P013, SEQ ID NO:4)；或

在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P014, SEQ ID NO:5)；或

在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ -Glu)₃-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P015, SEQ ID NO:6)；或

在位置 24 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ϵ -氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P016, SEQ ID NO:7)；或

在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P008, SEQ ID NO:3)；或

在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P017, SEQ ID NO:8)；或

在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₂-(γ-Glu)₃-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P018, SEQ ID NO:9)；或

在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P019, SEQ ID NO:10)；或

在位置 28 的 K 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)₃-(γ-Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H 缀合至 K 侧链的 ε-氨基而化学修饰；并且 C 末端氨基酸被酰胺化为 C 末端伯酰胺 (P020, SEQ ID NO:11)。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中所述药物组合物还含有渗透压调节剂、缓冲剂和水、以及任选存在的其他赋形剂或载体，所述其他赋形剂或载体包括 pH 调节剂、防腐剂、抗氧化剂和稳定剂中的一种或多种。

4. 如权利要求 3 所述的药物组合物，其中所述缓冲剂选自醋酸、琥珀酸、柠檬酸、磷酸、葡萄糖酸、草酸、乳酸、酒石酸、延胡索酸、4-羟乙基哌嗪乙磺酸 (HEPES)、氨丁三醇 (Tris)、磷酸氢二钠、柠檬酸三钠、柠檬酸二钠、柠檬酸三钠二水合物、柠檬酸-柠檬酸三钠、柠檬酸一水合物-柠檬酸三钠二水合物、磷酸氢二钠-柠檬酸、磷酸钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾、磷酸氢二铵、磷酸二氢铵、磷酸铵、磷酸氢二钠-磷酸二氢钾、及它们的组合。

5. 如权利要求 3 或 4 所述的药物组合物，其中基于所述水溶液的总体积，所述缓冲剂的摩尔浓度为约 0.5-约 50mM。

6. 如权利要求 3-5 中任一项所述的药物组合物，其中所述的渗透压调节剂选自氯化钠、磷酸盐、柠檬酸盐、硼酸盐、酒石酸盐、乳糖、海藻糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、L-甘氨酸、L-组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸、甘油、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇、或者它们的任意组合。

7. 如权利要求 3-6 中任一项所述的药物组合物，其中基于所述水溶液的总

体积，所述渗透压调节剂的含量为约 1-约 100mg/mL。

8 如权利要求 3-7 中任一项所述的药物组合物，其中所述 pH 调节剂为氢氧化钠水溶液或盐酸。

9 如权利要求 3-8 中任一项所述的药物组合物，其中所述防腐剂选自苯酚、间甲酚、甲酚、苯氧乙醇、三氯叔丁醇、苯甲醇、苯甲酸酯衍生物、以及它们的任意组合。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物为水溶液，基于所述水溶液的总体积，所述药物组合物包含：

约 0.1-约 50 mg/mL 的权利要求 1 中的式 I 化合物，例如约 1-约 40mg/mL 的化合物 P016 或 P014 或 P020，

总摩尔浓度为约 0.5-约 50mM 的柠檬酸和柠檬酸三钠，优选约 1.0-10mM 的柠檬酸-柠檬酸三钠，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比为约 1:4-50，优选约 1:4-20，

0-约 50mg/mL，优选约 0.1-约 50mg/mL，更优选约 1-约 10mg/mL，再更优选约 2-约 6mg/mL 的防腐剂，

约 1-约 100 mg/mL 的渗透压调节剂，优选约 1-约 100 mg/mL 的甘露醇、1,2-丙二醇、1,3-丙二醇、甘油、氯化钠或它们的任意组合，

任选存在的氢氧化钠水溶液或盐酸，和

水，

其中所述水溶液的 pH 值为约 5.0-约 9.0，例如约 5.8-约 9.0，优选约 6.0-约 8.8，更优选约 6.5-约 7.4。

11. 如权利要求 1-9 中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物为水溶液，基于所述水溶液的总体积，所述药物组合物包含：

约 0.1-约 50 mg/mL 的权利要求 1 中的式 I 化合物，例如约 1-约 40mg/mL 的化合物 P016 或 P014 或 P020，

总摩尔浓度为约 0.5-约 50mM 的柠檬酸和柠檬酸三钠，优选约 1.0-约 10mM 的柠檬酸-柠檬酸三钠，柠檬酸与柠檬酸三钠的摩尔比为约 1:4-50，优选约 1:4-20，

约 1-约 100 mg/mL 的甘露醇，

任选存在的氢氧化钠水或盐酸，

任选存在的防腐剂，和

水，

其中所述水溶液的 pH 值为约 5.0-约 9.0，例如约 5.8-约 9.0，优选约 6.0-约 8.8，更优选约 6.5-约 7.4。

12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的药物组合物，所述药物组合物的渗透压

为约 200-约 500 mOsm/kg, 优选约 250-约 350 mOsm/kg, 更优选为约 260-约 320 mOsm/kg, 所述渗透压为采用渗透压摩尔浓度测定仪所测定的。

13. 一种试剂盒, 其包含容器, 以及容纳在所述容器中的根据权利要求 1-12 中任一项所述的药物组合物。

14. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的药物组合物的用途, 其用于制备治疗疾病的药物, 所述疾病例如是糖尿病、肥胖症、与糖尿病相关的疾病、和/或与肥胖症相关的疾病。

15. 根据权利要求 14 所述的用途, 其中所述药物组合物的单位剂量为 0.1mg 至约 0.5mg 或约 0.5mg 至约 50mg。