

GLP-1 肽组合物及其用途

技术领域

本发明属于生物医药领域，涉及包含 GLP-1 肽的稳定的药物组合物。

背景技术

胰高血糖素样肽 1(GLP-1)及其类似物和衍生物在治疗 1 和 2 型糖尿病中非常有效，然而 GLP-1 肽在液体溶液中易发生稳定性缺乏，例如化学稳定性缺乏。因此，需要优化制剂体系，提供具有良好的稳定性的 GLP-1 肽的液体药物组合物。

发明内容

本发明提供了一种化学稳定性优良的 GLP-1 肽的液体药物组合物。在一些实施方案中，本发明涉及包含如本文定义的药物组合物的药盒。在一些实施方案中，本发明涉及用于医药用途的如本文定义的药物组合物。

在本发明的一些实施方案中，提供贮藏和递送时稳定的 GLP-1 肽制剂。稳定的制剂是贮藏时其中的 GLP-1 肽基本上保留了其物理和化学稳定性的制剂，在需要的贮藏条件下，产生较少的杂质以及发生较少的高分子量蛋白，符合注射制剂的储存和递送要求。决定贮存期限的主要因素通常是副产物和降解产物的形成。本发明的制剂实现了这些需要的稳定性水平。

除足够的物理和化学稳定性之外，制剂还应当具有用于应用的可接受的 pH 值和渗透压。尤其是高浓度的活性药物会增加制剂的聚集。本发明的一些实施方案中，所述药物制剂可以在一定的浓度范围内减少 GLP 肽的聚集，提供 GLP-1 肽低浓度到高浓度范围内均稳定的药物制剂。

此外，在发明的一些实施方式中，还从患者注射舒适度的角度，对制剂成分的浓度进行了优化，提供减轻患者痛感的方案。

本发明在其最广泛的方面提供了包含作为活性成分的 GLP-1 肽和缓冲系统、渗透压调节剂以及抗氧化剂的药物制剂(本发明的制剂)。本发明的制剂是液体的(例如，水溶液)。在本发明的一些实施方案中，提供适用于皮下施用的稳定的 GLP-1 肽制剂。

具体而言，本发明第一方面提供了一种液体药物组合物，包含：

- a. GLP-1 肽或其药学上可接受的盐；
- b. 渗透压调节剂；
- c. 抗氧化剂；和
- d. 缓冲液；

其中，所述的 GLP-1 肽选自：

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[21-羧基二十一烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

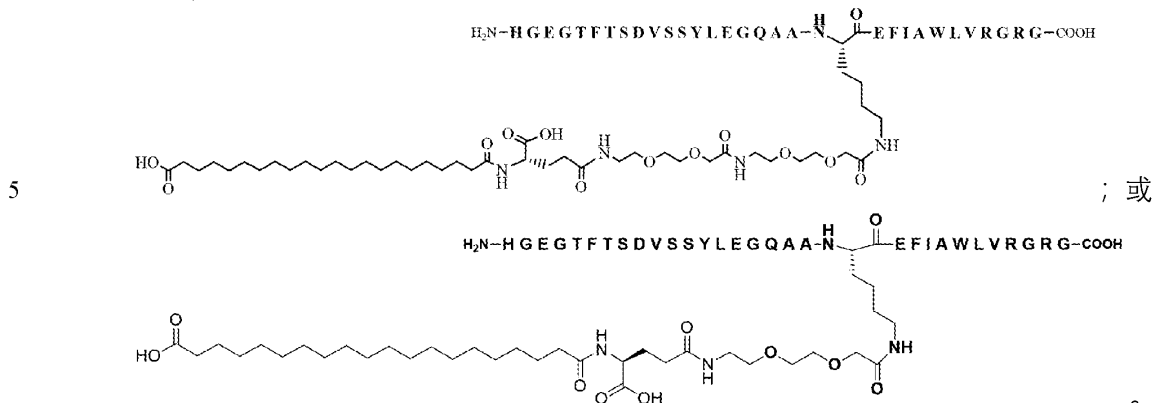
N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[23-羧基二十三烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

- N- ϵ^{26} -(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙
5 氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙
酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)
乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
10 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[21-羧基二十一烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)
乙酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)
乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[23-羧基二十三烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)
15 乙酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙
20 氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基[[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[20-羧基二十烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙
酰基[[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)
乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基[[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
25 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[22-羧基二十二烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)
乙酰基[[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙
30 氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[20-羧基二十烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙
酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)
乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
35 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[22-羧基二十二烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)
乙酰基[[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、和
N- ϵ^{26} -(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽；
优选，所述 GLP-1 肽选自下述化合物：
40 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙
氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基[[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙
酰基[[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
45 N- ϵ^{26} -(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、
N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)

乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、和

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[21-羧基二十一烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽。

优选，所述 GLP-1 肽为下述化合物：



在一些实施方案中，所述的药物组合物包含或不包含防腐剂，优选所述的药物组合物不包含防腐剂，优选所述防腐剂为苯酚或间甲酚，优选，所述药物组合物不包含苯酚或间甲酚。

10 在一些实施方案中,所述的缓冲液选自醋酸-醋酸钠缓冲液、醋酸-醋酸钾、醋酸-醋酸铵、和磷酸盐缓冲液中的至少一种,优选为磷酸盐缓冲液;优选地所述磷酸盐缓冲液为 Na_2HPO_4 。

在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为 NaCl 或丙二醇。

15 在一些实施方案中,所述抗氧化剂选自抗坏血酸、甲硫氨酸、柠檬酸和酒石酸中的至少一种,优选地,所述抗氧化剂选自柠檬酸和甲硫氨酸;优选地,所述柠檬酸是一水柠檬酸。

20 在一些实施方案中, 所述的药物组合物包含约 0.5mg/ml 以上 Na_2HPO_4 , 优选约 0.5-20mg/ml Na_2HPO_4 , 优选约 1-20mg/ml Na_2HPO_4 , 优选为约 1-10mg/ml Na_2HPO_4 , 更优选为约 1-5mg/ml Na_2HPO_4 , 进一步优选为约 1.40mg/ml、约 1.41mg/ml、约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na_2HPO_4 。

25 在一些实施方案中,所述的 NaCl 的浓度为约 0.5 mg/ml 以上,优选约 1 mg/ml 以上,优选约 1-30 mg/ml,优选为约 3-25mg/ml,优选为约 5-15 mg/ml,优选为约 5-10 mg/ml,优选为约 5 mg/ml、约 5.5 mg/ml、约 6 mg/ml、约 7 mg/ml、约 8 mg/ml、约 8.10 mg/ml、约 8.15 mg/ml、约 8.20 mg/ml、约 8.25 mg/ml、约 8.30 mg/ml、约 9 mg/ml 或约 10 mg/ml。

在一些实施方案中,所述的丙二醇的浓度为约 1 mg/ml 以上,优选为约 2 mg/ml 以上,优选为约 5-25 mg/ml,优选为约 10-20mg/ml,优选为约 12-18 mg/ml,优选为约 13 mg/ml、约 13.5 mg/ml、约 14 mg/ml、约 14.5 mg/ml、约 15 mg/ml、约 16 mg/ml 或约 17 mg/ml。

30 在一些实施方案中,所述的抗氧化剂的浓度为约 0.5mM 以上,优选为约 1 mM 以上,优选为约 1-25mM,优选为约 1-20 mM,优选为约 1-15 mM,优选为约 1-10 mM,优选为约 1 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM 或约 9 mM。

35 在一些实施方案中,所述的抗氧化剂选自浓度为约 1-25mM 的柠檬酸,优选浓度为约 1-20mM 的柠檬酸,优选浓度为约 1-15mM 的柠檬酸,优选浓度为约 1-10mM 的柠檬酸,优选浓度为约 1 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM 或约 9 mM 的柠檬酸;优选所述柠檬酸是一水柠檬酸。

在一些实施方案中,所述的 GLP-1 肽的浓度为至少约 1mg/ml, 优选为至少约 2mg/ml,

优选为约 1-80mg/ml, 优选为约 1-70 mg/ml, 优选为约 1-65 mg/ml, 优选为约 1-60 mg/ml, 优选为约 2-60 mg/ml, 优选为约 2-50mg/ml, 更优选为约 2 mg/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、约 30 mg/ml、约 31 mg/ml、约 32 mg/ml、约 33 mg/ml、约 34 mg/ml、约 35 mg/ml、约 36 mg/ml、约 37 mg/ml、约 38 mg/ml、约 39 mg/ml、约 40 mg/ml、约 41 mg/ml、约 42 mg/ml、约 43 mg/ml、约 44 mg/ml、约 45 mg/ml、约 46 mg/ml、约 47 mg/ml、约 48 mg/ml、约 49mg/ml、或约 60mg/ml, 进一步优选为约 2 mg/ml、约 3 mg/ml、约 5mg/ml、约 6 mg/ml、约 12mg/ml、约 15mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml; 进一步优选为约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml。

在一些实施方案中, 所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 8.5, 更优选为约 7.0 至约 8.5, 进一步优选为约 7.1 至约 8.3, 进一步优选为约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、或约 8.2。

本发明另一个实施方案中还提供一种液体药物组合物, 包含:

约 1-60mg/ml, 优选为约 1-70 mg/ml, 优选为约 1-65 mg/ml, 优选为约 1-60 mg/ml, 优选为约 2-60 mg/ml, 优选为约 2-50mg/ml, 更优选为约 2 mg/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、约 30 mg/ml、约 31 mg/ml、约 32 mg/ml、约 33 mg/ml、约 34 mg/ml、约 35 mg/ml、约 36 mg/ml、约 37 mg/ml、约 38 mg/ml、约 39 mg/ml、约 40 mg/ml、约 41 mg/ml、约 42 mg/ml、约 43 mg/ml、约 44 mg/ml、约 45 mg/ml、约 46 mg/ml、约 47 mg/ml、约 48 mg/ml、约 49 mg/ml, 进一步优选为约 2 mg/ml、约 3 mg/ml、约 5mg/ml、约 6 mg/ml、约 12mg/ml、约 15mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml; 进一步优选为约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml 的 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;

约 1-30 mg/ml, 优选为约 3-25mg/ml, 优选为约 5-15 mg/ml, 优选为约 5 mg/ml、约 6 mg/ml、约 7 mg/ml、约 8 mg/ml、约 8.10 mg/ml、约 8.15 mg/ml、约 8.20 mg/ml、约 8.25 mg/ml、约 8.30 mg/ml、约 8.50 mg/ml、约 9 mg/ml 或约 10 mg/ml 的 NaCl;

约 1-25mM, 优选为约 1-20mM, 更优选为约 1-15mM, 进一步优选为约 1-10mM, 进一步优选为约 1 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM 或约 9 mM 的柠檬酸;

约 1-20mg/ml, 优选为约 1-10mg/ml, 更优选为约 1-5mg/ml, 进一步优选为约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na₂HPO₄; 和

所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 8.5, 更优选为约 7.0 至约 8.5, 进一步优选为约 7.1 至约 8.3, 进一步优选为约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、或约 8.2。

本发明另一个实施方案中还提供一种液体药物组合物, 包含:

约 1-60mg/ml, 优选为约 1-70 mg/ml, 优选为约 1-65 mg/ml, 优选为约 1-60 mg/ml,

- 优选为约 2-60 mg/ml, 优选为约 2-50mg/ml, 更优选为约 2 mg/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、
5 约 25 mg/ml、约 26 mg/ml、约 27 mg/ml、约 28 mg/ml、约 29 mg/ml、约 30 mg/ml、约 31 mg/ml、约 32 mg/ml、约 33 mg/ml、约 34 mg/ml、约 35 mg/ml、约 36 mg/ml、约 37 mg/ml、约 38 mg/ml、约 39 mg/ml、约 40 mg/ml、约 41 mg/ml、约 42 mg/ml、约 43 mg/ml、约 44 mg/ml、约 45 mg/ml、约 46 mg/ml、约 47 mg/ml、约 48 mg/ml、或约 49 mg/ml, 进一步优选为约 2 mg/ml、约 3 mg/ml、约 5mg/ml、约 6 mg/ml、约 12mg/ml、约 15mg/ml、约 18 mg/ml、
10 约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml; 进一步优选为约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml 的 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;
15 约 5-25 mg/ml, 优选为约 10-20mg/ml, 优选为约 12-18 mg/ml, 优选为约 13 mg/ml、约 13.5 mg/ml、约 14 mg/ml、约 14.5 mg/ml、约 15 mg/ml、16 mg/ml 或约 17 mg/ml 的丙二醇;
约 1-25mM, 优选为约 1-20mM, 更优选为约 1-15mM, 进一步优选为约 1-10mM,
20 进一步优选为约 1 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM 或约 9 mM 的柠檬酸;
约 1-20mg/ml, 优选为约 1-10mg/ml, 更优选为约 1-5mg/ml, 进一步优选为约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na₂HPO₄; 和
25 所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 8.5, 更优选为约 7.0 至约 8.5, 进一步优选为约 7.1 至约 8.3, 进一步优选为约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、或约 8.2。
本发明另一个实施方案中还提供一种液体药物组合物, 包含:
约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约
30 36 mg/ml、约 48 mg/ml 或约 60mg/ml 的 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;
约 7 mg/ml、约 8 mg/ml、约 8.10 mg/ml、约 8.15 mg/ml、约 8.20 mg/ml、约 8.25 mg/ml、
35 约 8.30 mg/ml、约 8.50 mg/ml、约 9 mg/ml 或约 10 mg/ml 的 NaCl;
约 1 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM、9 mM 或约 10 mM 的柠檬酸;
约 1.42mg/ml 的 Na₂HPO₄; 和
所述药物组合物的 pH 为约 7.3。
40 本发明另一个实施方案中还提供一种液体药物组合物, 包含:
约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml 的 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;
45 约 14 mg/ml 的丙二醇;

约 1 mM、2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM、9 mM 或约 10 mM 的柠檬酸；

约 1.42mg/ml 的 Na_2HPO_4 ；和

所述药物组合物的 pH 为约 7.3。

- 5 本发明第二方面提供一种药物产品，其包含容器和置于所述容器内的本发明第一方面所述的液体药物组合物；优选地，所述容器选自笔式注射装置、自动注射装置、注射器、和小瓶。

10 本发明的另一个实施方案中提供一种药物产品，其包含容器和置于所述容器内的液体药物组合物，在所述液体药物组合物置于所述容器前和/或所述液体药物组合物置于所述容器内的过程中和/或所述液体药物组合物置于所述容器内后时对所述容器进行除氧，并充入氮气；所述液体药物组合物包含：

15 约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、约 48 mg/ml 或约 60mg/ml 的 $\text{N-}\epsilon^{26}$ -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37) 肽或 $\text{N-}\epsilon^{26}$ -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37) 肽；

约 3mg/ml、约 4mg/ml、约 5mg/ml、约 6mg/ml、约 7mg/ml、约 8mg/ml、约 8.10 mg/ml、约 8.15 mg/ml、约 8.20 mg/ml、约 8.25 mg/ml、约 8.30 mg/ml、约 8.50 mg/ml、约 9mg/ml、或约 10 mg/ml 的 NaCl ；

20 约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na_2HPO_4 ；和

所述药物组合物的 pH 为约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.6、或约 7.7。

25 本发明的另一个实施方案中提供一种药物产品，其包含容器和置于所述容器内的液体药物组合物，在所述液体药物组合物置于所述容器前和/或所述液体药物组合物置于所述容器内的过程中和/或所述液体药物组合物置于所述容器内后时，对所述容器进行除氧，充入氮气；所述液体药物组合物包含：

30 约 2-60 mg/ml，优选地约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml 的 $\text{N-}\epsilon^{26}$ -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37) 肽或 $\text{N-}\epsilon^{26}$ -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37) 肽；

约 13 mg/ml、约 14 mg/ml、约 15 mg/ml、16 mg/ml 或约 17 mg/ml 的丙二醇；

35 约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na_2HPO_4 ；和

所述药物组合物的 pH 为约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.6、或约 7.7。

在一些实施方案中，所述液体药物组合物进一步包含有约 0.005mM-25mM、优选为约 0.01mM-10mM、进一步优选为约 0.1mM-2.0mM 的柠檬酸或甲硫氨酸。

在一些实施方案中，对所述容器进行除氧以向所述容器中充入惰性气体的方式实现；优选所述惰性气体为氮气。

40 在一些实施方案中，所述容器是笔式注射装置、自动注射装置、注射器、或小瓶。

本发明第一方面所述的药物组合物、或本发明第二方面所述的药物产品，其中所述药物组合物或所述药物产品用于肠胃外给药；优选地，所述肠胃外给药是皮下给药。

本发明第三方面提供一种包含液体药物组合物和使用说明书的药盒，所述液体药物组合物如本发明第一方面所定义。

45 本发明的另一个实施方案中提供一种包含液体药物组合物和注射装置的药盒，所述液体药物组合物如本发明第一方面所定义，所述注射装置用于将所述组合物施用于受试

者，其中所述注射装置选自耐用笔式和预充笔式注射装置。

本发明第一方面所述的药物组合物、或本发明第二方面所述的药物产品在制备治疗糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝、阿尔茨海默症或帕金森的药物中的用途；优选向有需要的受试者以每周一次、每两周一次或更低频率施用本发明第一方面所述的药物组合物。

5 本发明第一方面所述的药物组合物、或本发明第二方面所述的药物产品，其用于治疗糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝、阿尔茨海默症或帕金森；优选，向有需要的受试者以每周一次、每两周一次或更低频率施用本发明第一方面所述的药物组合物。

10 本发明第四方面提供一种治疗糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝、阿尔茨海默症或帕金森的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用权利要求本发明第一方面所述的药物组合物、或第二方面所述的药物产品；优选，向有需要的受试者以每周一次、每两周一次或更低频率施用本发明第一方面所述的药物组合物。

本发明第五方面提供一种制备第一方面所述的药物组合物的方法，所述方法包括：

(1)将处方量的缓冲剂、渗透压调节剂、和/或抗氧化剂溶解于水中；

15 pH；
(2)将处方量的 GLP-1 肽溶解于步骤(1)所得溶液中，使用氢氧化钠和/或稀盐酸调节

(3)最终经 0.22 μ m 无菌过滤器过滤来对步骤(2)所得的溶液进行除菌。

本发明的另外一个实施例提供一种制备本发明第一方面所述的药物组合物的方法，其中，

所述方法包括：

20 根据处方混合所述 GLP-1 肽、缓冲剂、渗透压调节剂和抗氧化剂；

优选地，所述方法还包括：

对步骤(2)所得混合物进行除菌；优选经 0.22 μ m 无菌过滤器过滤来对步骤(2)所得混合物进行除菌。

25

定义

为了更好地理解本发明，相关术语的定义和解释提供如下。

GLP-1 肽

30 本文所用的术语“GLP-1 肽”是指“GLP-1 类似物”或“GLP-1 的类似物”，是指作为人胰高血糖素样肽-1(GLP-1(7-37))变体的肽或化合物，其中 GLP-1(7-37)的一个或多个氨基酸残基被替换、和/或其中一个或多个氨基酸残基被缺失、和/或其中增加了一个或多个氨基酸残基。具体地，GLP-1(7-37)的序列如序列表中的 SEQ ID NO: 1 所示。具有 SEQ ID NO: 1 所示序列的肽也可称为“天然”GLP-1 或“天然”GLP-1(7-37)。

35 在序列表中，SEQ ID NO: 1 的第一个氨基酸残基(组氨酸)编号为 1。然而，在下文中，依据本领域已建立的习惯，该组氨酸残基编号定为 7，并且其后的氨基酸残基也随之编号，结尾是 37 号甘氨酸。因此，通常，本文所涉及到的 GLP-1(7-37)序列的氨基酸残基编号或位置编号是开始于位置 7 的 His 和结束于位置 37 的 Gly 的序列。

40 [Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽，是在对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 1)位置 8 和位置 34 的位置处分别具有 Gly 和 Arg 的 GLP-1 类似物，[Arg34]GLP-1-(7-37)肽，是在对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 1)位置 34 的位置处具有 Arg 的 GLP-1 类似物。具体地，[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽的氨基酸序列如序列表中的 SEQ ID NO: 2 所示。

本文中所述的 GLP-1 肽可参照 WO2021136303 中所记载的方法进行制备。

在 GLP-1 肽或其类似物的情况下，本文所用的术语“衍生物”是指经化学修饰的 GLP-1 肽或类似物，其中一个或多个取代基已与所述肽共价连接。取代基也可称为侧链。

45 除非另有说明，否则当提及与赖氨酸残基酰化时，理解为与其 ϵ -氨基进行。

术语“肽”当用于例如本发明的 GLP-1 类似物时，是指包含通过酰胺(或肽)键相互连接的一系列氨基酸的化合物。

在一个具体的实施方案中,肽很大程度上或主要由通过酰胺键相互连接的氨基酸组成(例如摩尔质量的至少 50%、60%、70%、80%或至少 90%)。在另一个具体的实施方案中,肽由通过肽键相互连接的氨基酸组成。

氨基酸是含有氨基和羧酸基的分子,任选含有一个或多个额外基团,通常称为侧链。

5 术语“氨基酸”包含蛋白质性的氨基酸(由遗传密码所编码,包括天然氨基酸和标准氨基酸)、以及非蛋白质性(在蛋白质中未发现,和/或在标准遗传密码中未编码)、和合成氨基酸。非蛋白质源性氨基酸是可以通过肽键整合进肽的部分,但不是蛋白质源性氨基酸。合成的非蛋白质源性氨基酸包括通过化学合成产生的氨基酸,即通过遗传密码编码的氨基酸的 D-异构体例如 D-丙氨酸和 D-亮氨酸、Aib(α -氨基异丁酸)、Abu(α -氨基丁酸)、3-氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸、脱氨基-组氨酸、氨基酸的 β 类似物例如 β -丙氨酸等、D-组氨酸、
10 脱氨基-组氨酸、2-氨基-组氨酸、 β -羟基-组氨酸、和高组氨酸(homohistidine)等。

不由遗传密码所编码的氨基酸的非限制性实例是 γ -羧基谷氨酸、鸟氨酸、D-丙氨酸、D-谷氨酰胺和磷酸丝氨酸。合成氨基酸的非限制性实例是氨基酸的 D-异构体,例如 D-丙氨酸和 D-亮氨酸、Aib(α -氨基异丁酸)、 β -丙氨酸和 des-氨基-组氨酸(desH, 替代名称咪唑
15 丙酸,缩写 Imp)。

在下文中,并未标明旋光异构体的所有氨基酸都理解是指 L-异构体(除非另有说明)。

术语“稳定”是指其中的所有蛋白质在预期的贮存温度,例如 0-40°C 贮存后基本上保留其物理、化学、生物学活性。制剂中的抗体在储存一定时间后没有保持 100%的物理、化学、生物学活性,制剂也可是稳定的。在储存一定时间后,保持约 90%、91%、92%、93%、
20 94%、95%、96%、97%、98%、或 99%以上的抗体结构和功能,可以认为制剂是“稳定的”。

术语“稳定的药物组合物”是指包含 GLP-1 肽的药物组合物,例如溶液或悬浮液,该组合物在储存后包含至少 80%(w/v)的所述 GLP-1 肽(例如在 25°C 下静态储存 3 个月)。稳定性测试的储存条件可以是 2-8°C,如 5°C,或在 5°C 下至少 2.5 年。或者,用于稳定性
25 测试的储存条件可以是至少 4 周,如 6 周或 3 个月,任选地在 30°C 下。该稳定的药物组合物的储存条件可以是在 5°C 下 1 年或 2 年。该稳定的药物组合物的储存条件可以是在 5°C 下 3 年。或者,该储存的条件可以是在 25°C 下 24 小时或 1 周。在又一个替代方案中,该储存的条件可以是在室温下两个月,如至多两个月。

在本申请中,当涉及具体列举的数值或数值范围时,本文使用的术语“约”通常意指给定的值或范围的 20%内、优选 10%内、更优选 5%内。

术语“药盒”可包含本文描述的制剂和用于给药的装置,例如可将
30 药物制剂与用于给药的装置例如注射器、吸入器、量杯、滴管、或涂敷器一起包装。所述药物制剂可装填于上述定义的容器中。所述药盒可选地包含使用说明书,其包含剂量、给药方案和给药方式的说明书。

35 术语“治疗”包括治疗性治疗、预防性治疗以及在降低受试者发展疾病的风险或其他风险因素中的应用。治疗包括但不限于完全治愈疾病,也包括减轻症状或减轻潜在风险。

术语“受试者”在本文中可以与“患者”互换使用并且是指哺乳动物,包括但不限于:人和非人灵长类动物,包含猿类和人类;哺乳类运动动物(例如,马);哺乳类农场动物(例如,绵羊、山羊等);哺乳类宠物(狗、猫等);以及啮齿动物(例如,小鼠、大鼠等)。

40 术语“处方量”包括本文实施例中的任意实施例中处方活性物质或辅料的含量以及公开的所有制剂中活性物质或辅料的含量。

术语“有关物质”是指在药物生产和贮藏过程中可能引入的起始原料、中间体、副产物、降解产物等杂质。这些杂质的存在可能会影响药品的质量、安全性和有效性。在药品稳定性研究中,有关物质是一个重要的考察指标。

45 术语“高分子量蛋白质(HMWP)或高分子量蛋白”主要是指相对分子质量较大的蛋白质杂质。在药品的生产和储存过程中,可能由于聚合、变形等各种原因产生高分子

量蛋白质。对高分子量蛋白质进行检测分析是非常重要的环节，有助于确保药品的质量和安全性。

本文所述“惰性气体”指的是指稀有气体或是一些生理上无作用的惰性气体，稀有气体为元素周期表上的 18 族元素，生理上无作用的惰性气体例如氮气和甲烷。

5

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员将会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限制本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可含量以通过市售购买获得的常规产品。

10

将药物活性成分 GLP-1 肽与不同赋形剂通过本领域已知的配制方法进行制剂配制。

对各种所得制剂进行评价，从而确定所得制剂中药物活性成分 GLP-1 肽的总体物理化学稳定性。所得制剂通过如下方法来分析制剂稳定性：

(1) 有关物质的量的测定

15

通过高效液相色谱法(HPLC)测定 GLP-1 衍生物有关杂质的含量，在 Waters Kromasil 100-3.5-C8(4.6*250mm)柱上，在柱温为 35℃、样品池温度为 5℃时，用洗脱相以 1.0 ml/min 的流速进行测试。洗脱用由以下组成的流动相进行：

A 相包含 90mM 磷酸二氢钾和 10%乙腈 (v/v)， pH2.4

B 相为 75% (v/v) 乙腈。

20

梯度：0-5 min 的 75%/25% A/B 至 55%/45% A/B 的线性变化，5-12 min 至 50%/50% A/B 的线性变化，12-42min 至 40%/60% A/B 的线性变化，42-60 min 的 10%/90% A/B 的线性变化，60-61min 至 75%/25% A/B 的线性变化，61-70 min 的 85%/15% A/B 的等度梯度。

检测波长为 214nm，流速为 1.0ml/min，进样量为 15μl。在 4℃、25℃、37℃存储若干天后检测相对于第 0 天时有关物质的增加量。

25

(2) 高分子量蛋白质 (HMWP) 的测定

通过高效液相色谱法 (HPLC) 测定高分子量蛋白质量蛋白 (HMWP) 的含量，在 Waters TSKgel G2000SWXL (7.8*300mm)，5μm 柱上，在柱温为 30℃、样品池温度为 5℃时，用流动相以 0.5ml/min 的流速进行测试，其中，所述流动相包含 300ml 异丙醇，400ml 冰醋酸和 300ml 纯化水。检测波长为 276nm，进样量为 25μl。在 4℃、25℃、37℃存储若干天后检测相对于第 0 天时的 HMWP 的增加量。

30

缩略语

Na₂HPO₄ 是磷酸氢二钠；

NaOH 是氢氧化钠；

35

OEG 是氨基酸残基-NH(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₂C(O)-；

OSu 是琥珀酰亚胺基-1-基氧基-2,5-二氧化代-吡咯烷-1-基氧基；

OtBu 是氧叔丁基；

HCl 是氯化氢；

γGlu 或 gGlu 是γL-谷氨酰基；

40

HPLC 是高效液相色谱 (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) ；

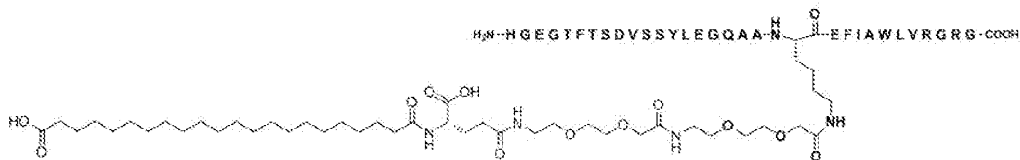
DCC 是二环己基碳二亚胺；

AEEA 是 2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酸。

45

实施例 1

制备标题化合物: N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽 (化合物 1)



5

化合物 1

1、N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽的制备

通过本领域常用的蛋白质重组表达方法制备[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽 (具体方法参见 Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition), Michael R. Green, Cold Spring Harbor Press, 2012)。使[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽(5g, 1.48mmol)溶解于 100mM Na₂HPO₄ 水溶液(150mL)中, 并且加入乙腈(100mL), 并用 1N NaOH 将 pH 调整至 pH 10-12.5。使叔丁基二十烷二酰- γ Glu(2xOEG-OSu)-OtBu(1.59g, 1.63mmol)溶解于乙腈(50mL)中, 并且缓慢加入[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽溶液中。使 pH 维持在 10-12.5。在 120 分钟后, 将反应混合物加入水(150mL)中, 并且用 1N HCl 水溶液将 pH 调整至 5.0。通过离心分离沉淀, 并且冻干。将粗产物加入三氟乙酸(60mL)与二氯甲烷(60ml)混合溶液中, 并且在室温下搅拌 30 分钟。将混合物浓缩至约 30ml, 倾注到冰冷的正庚烷(300mL)中, 通过过滤分离沉淀的产物, 并用正庚烷洗涤 2 次。真空干燥后, 产物通过离子交换层析(Ressource Q, 在 42.5%乙醇中的 0.25%-1.25%乙酸铵梯度, pH7.5)、反相层析(乙腈, 水, TFA)纯化, 将纯化的级分合并, 用 1N HCl 将 pH 调整至 5.2, 分离沉淀物, 并冻干得到标题化合物。

LC-MS(电喷雾): m/z=1035.8[M+4H]⁴⁺

2、中间体叔丁基二十二烷二酰- γ Glu-(2xOEG-OSu)-OtBu 的制备

2.1 叔丁基二十二烷二酰-OSu

氮气保护条件下, 将二十二烷二酸单叔丁酯(20g, 50.17mmol)和 NHS(5.77g, 50.17mmol)在二氯甲烷(400mL)中混合, 加入三乙胺(13.95mL), 将得到的浑浊混合物在室温下搅拌, 然后加入 DCC(11.39g, 55.19mmol), 将其进一步搅拌过夜。过滤, 将得到的滤液浓缩至几乎干燥, 将残余物与冷的水和乙酸乙酯混合, 搅拌 20 分钟, 分液, 上层有机相加入饱和食盐水进行水洗, 分液后上层有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后将滤液减压浓缩至几乎干燥, 真空干燥过夜, 得到 24.12g(收率 97%)的叔丁基二十烷二酰-OSu。

2.2 叔丁基二十二烷二酰- γ Glu-OtBu

将叔丁基二十二烷二酰-OSu(24.12g, 48.66mmol)溶于二氯甲烷(250mL)搅拌, 依次加入 H-Glu-OtBu(10.88g, 53.53mmol), 三乙胺(12.49mL), 水(25mL), 将其加热得到澄清溶液, 将该溶液在室温下搅拌 4 小时。然后加入 10%柠檬酸水溶液(200mL), 分液, 下层有机相加入饱和盐水进行水洗, 分液后下层有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后将滤液减压浓缩至几乎干燥, 真空干燥过夜。得到 27.27g(收率 96%)的叔丁基二十烷二酰- γ Glu-OtBu。

2.3 叔丁基二十二烷二酰- γ Glu(OSu)-OtBu。

氮气保护条件下, 将叔丁基二十二烷二酰- γ Glu-OtBu(27.27g, 46.71mmol)溶于二氯甲烷(300mL), 加入三乙胺(11.99mL)搅拌 10 分钟, 再加入 NHS(5.38g, 50.17mmol), 接着加入 DCC(10.60g, 51.38mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。过滤, 将得到的滤液浓缩至几乎干燥, 将残余物与冷的水和乙酸乙酯混合, 搅拌 20 分钟, 分液, 上层有机相加入饱和食盐水进行水洗, 分液后上层有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后将滤液减压浓缩至几乎干燥, 加入甲基叔丁基醚, 搅拌 30 分钟, 抽滤, 滤饼真空干燥过夜, 得到 25.76g(收率

40

- 81%)的叔丁基二十二烷二酰-γGlu-(OSu)-OtBu。
- 2.4 叔丁基二十二烷二酰-γGlu-(2xOEG-OH)-OtBu
- 将叔丁基二十二烷二酰-γGlu-(OSu)-OtBu (25.76g, 37.83mmol)溶于二氯甲烷(250mL)搅拌, 依次加入 2xAEEA (11.66g, 37.83mmol), 三乙胺(9.71mL), 水 (25mL), 将其加
- 5 热得到澄清溶液, 将该溶液在室温下搅拌 4 小时。然后加入 10%柠檬酸水溶液(200mL)分液, 下层有机相加入饱和盐水进行水洗, 分液后下层有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后将滤液减压浓缩至几乎干燥, 真空干燥过夜。得到 30.75g(收率 93%)的叔丁基二十二烷二酰-γ Glu-(2xOEG-OH)-OtBu。
- 2.5 叔丁基二十二烷二酰-γGlu-(2xOEG-OSu)-OtBu。
- 10 氮气保护条件下, 将叔丁基二十二烷二酰-γGlu-(2xOEG-OH)-OtBu (30.75g, 35.18mmol)溶于二氯甲烷(300mL), 加入三乙胺(9.03mL)搅拌 10 分钟, 再加入 NHS(4.05g, 35.18mmol), 接着加入 DCC(7.98g, 38.70mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。过滤, 将得到的滤液浓缩至几乎干燥, 将残余物与冷的水和乙酸乙酯混合, 搅拌 20 分钟, 分液, 上层有机相加入饱和食盐水进行水洗, 分液后上层有机相用无水硫酸钠干燥、过滤, 将滤液
- 15 减压浓缩至几乎干燥, 真空干燥过夜, 得到 31.09g(收率 91%)的叔丁基二十二烷二酰-γ Glu-(2xOEG-OSu)-OtBu。
- 制备标题化合物 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽(化合物 2)
- 20 以与实施例 1 第 1 部分类似的步骤制备 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽
- LC-MS(电喷雾): m/z=992.52[M+4H]⁴⁺
- 中间体叔丁基二十烷二酰-γ Glu-(OEG-OSu)-OtBu 以与实施例 1 第 2 部分类似的步骤进行制备。
- 25 LC-MS(Scie×100API): m/z=826.54(M+1)⁺
- 实施例 2 抗氧化剂柠檬酸和甲硫氨酸对 GLP-1 肽制剂化学稳定性的影响
- 2.1 配制制剂配方
- 将化合物 1 溶解于磷酸氢二钠溶液中至表 1 的最终浓度, 根据在下表中各组分的量, 依次加入各辅液, 调节 pH 至下表中的值, 产生最终如表 1 的制剂配方。

30

表 1 制剂配方

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	Na ₂ HPO ₄ (mg/mL)	NaCl (mg/mL)	苯酚 (mg/mL)	丙二醇 (mg/mL)	一水柠檬酸 (mM)	甲硫氨酸 (mM)	pH
2-1	10	1.42	——	5.5	14	——	——	7.3
2-2			8.25	——	——	5	——	
2-3						——	5	
2-4						——	——	
2-5	20					5	——	
2-6						——	5	
2-7						——	5	
2-8						——	——	
2-9	40					5	——	
2-10						——	5	
2-11	60		——	5.5	14	——	——	
2-12			8.25	——	——	5	——	
2-13						——	5	
2-14						——	5	

2.2 检测有关物质

将上述的制剂配方 2-1 至 2-14 灌装到组装式卡式瓶中，并在 4℃、25℃、37℃下进行稳定性研究，测量实施例 2 各制剂配方（制剂配方 2-1 至 214）中在不同天数下的有关物质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 2、3、4 所示。

5 表 2 化合物 1 制剂在 4℃条件下有关物质检测结果

制剂 编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	14 天	28 天	63 天
2-1	10	1.91	2.48	2.48	2.82
2-2		1.86	2.41	2.48	2.67
2-3		1.80	2.40	2.44	2.71
2-4		1.92	2.50	2.43	2.77
2-5	20	1.83	2.41	2.52	2.77
2-6		1.90	2.46	2.52	2.64
2-7		1.81	2.47	2.54	2.78
2-8	40	1.89	2.44	2.59	2.84
2-9		2.01	2.60	2.62	2.84
2-10		1.95	2.55	2.53	2.84
2-11	60	1.53	1.79	1.84	2.09
2-12		1.51	1.72	1.94	2.20
2-13		1.57	1.65	1.90	2.23
2-14		1.52	1.72	1.89	2.23

从表 2 可以看出：含有抗氧化剂的化合物 1 制剂与含有防腐剂的制剂在长期 4℃存放中有关物质变化趋势基本一致。高浓度化合物 1 制剂（60mg/mL）整体有关物质相对于第 0 天时的增加量更低。

10 表 3 化合物 1 制剂在 25℃加速条件下有关物质检测结果

制剂 编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天	35 天	43 天	49 天	56 天	63 天	91 天
2-1	10	1.91	2.07	2.85	2.91	3.09	3.20	3.43	3.27	3.43	3.90	4.21
2-2		1.86	2.20	2.81	2.80	3.18	3.20	3.47	3.56	3.64	4.42	4.75
2-3		1.80	2.48	2.87	2.82	3.02	3.94	3.71	3.39	4.50	3.94	4.21
2-5	20	1.83	2.26	2.79	2.85	3.25	3.19	3.86	3.55	3.92	4.58	5.51
2-6		1.90	2.14	2.74	2.82	3.27	3.21	3.41	3.18	3.55	4.06	4.19
2-7		1.81	2.22	2.79	2.79	3.10	3.23	3.36	3.29	3.60	3.82	4.35
2-8	40	1.89	2.23	2.79	2.90	3.36	3.45	3.73	3.72	3.99	4.53	5.38
2-9		2.01	2.03	2.74	2.82	3.20	3.17	3.42	3.27	3.63	3.99	4.31
2-10		1.95	2.19	2.67	2.95	3.34	3.32	3.45	3.53	3.70	4.36	4.85
2-11	60	1.53	1.76	1.93	2.08	2.38	2.40	2.65	2.60	2.90	3.89	3.67

制剂 编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天	35 天	43 天	49 天	56 天	63 天	91 天
2-12		1.5 1	1.5 6	1.9 3	2.1 8	2.4 9	2.7 9	3.2 2	3.0 0	3.3 9	4.1 4	4.5 8
2-13		1.5 7	1.7 0	1.9 1	2.1 2	2.4 6	2.5 3	2.9 9	2.8 4	3.1 0	3.9 0	3.6 6
2-14		1.5 2	1.7 8	1.9 5	2.1 9	2.4 0	2.5 6	2.8 9	3.0 3	3.0 4	3.5 9	4.0 0

从表 3 可以看出：含有抗氧化剂的化合物 1 制剂与含有防腐剂的制剂在 25℃加速条件下有关物质变化趋势基本一致。在 91 天的区别比较明显：10mg/mL 和 60mg/mL 的化合物 1 浓度组中，均可以看出加入柠檬酸后有关物质变化趋势与含有防腐剂的制剂基本一致，未加抗氧化剂有关物质相对于第 0 天时的增加量均更高，在 20mg/mL 和 40mg/mL 组明显加柠檬酸组有关物质相对于第 0 天时的增加量更低。并且高浓度的化合物 1 浓度组（60mg/mL）的有关物质相对于第 0 天时的增加量更低；加入抗氧化剂可以减缓有关物质含量的上升，一水柠檬酸比甲硫氨酸减缓有关物质含量上升的效果更显著，更有利于制剂的稳定性。

表 4 化合物 1 制剂在 37℃加速条件下有关物质检测结果

制剂 编号	化合物 1 mg/mL	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天	35 天	43 天	49 天	56 天	63 天
2-1	10	1.91	2.71	3.81	4.29	5.15	5.98	6.57	7.15	7.86	8.90
2-2		1.86	3.01	4.12	5.32	6.96	7.99	8.93	9.76	10.94	12.85
2-3		1.80	2.77	3.88	4.46	5.61	6.01	6.53	6.78	7.68	8.90
2-4		1.92	2.92	3.80	4.49	5.39	6.54	7.04	7.47	8.62	10.13
2-5	20	1.83	2.90	4.29	5.60	7.20	8.16	8.84	9.89	10.31	12.60
2-6		1.90	2.81	3.86	4.35	5.39	5.92	6.49	6.81	7.70	9.02
2-7		1.81	2.92	3.69	4.89	5.94	6.94	7.50	8.69	9.90	10.69
2-8	40	1.89	3.13	4.27	5.45	6.61	7.20	7.82	8.08	9.00	10.00
2-9		2.01	2.99	3.68	4.56	5.59	6.01	6.70	7.02	7.83	9.11
2-10		1.95	3.04	3.84	4.98	6.30	6.99	7.25	8.05	8.88	9.79
2-11	60	1.53	2.53	2.95	3.80	4.64	5.13	5.94	6.43	7.33	8.48
2-12		1.51	2.51	3.33	4.33	5.39	6.28	6.74	7.23	8.71	9.08
2-13		1.57	2.47	3.10	3.78	4.73	5.55	5.86	6.49	7.32	8.42
2-14		1.52	2.51	3.31	3.97	5.18	5.98	6.43	7.11	7.80	8.71

从表 4 可以看出：含有抗氧化剂的制剂与含有防腐剂的制剂在长期 37℃加速中有关物质变化趋势基本一致，在 63 天的区别比较明显：10mg/mL 和 60mg/mL 的化合物 1 浓度组中，均可以看出未加抗氧化剂有关物质相对于第 0 天时的增加量均更高，在 20mg/mL 和 40mg/mL 组明显加柠檬酸组有关物质相对于第 0 天时的增加量更低，各组有关物质相对于第 0 天时的增加量随着化合物 1 浓度上升而降低，即高浓度的化合物 1 浓度（例如：60mg/mL）的有关物质更低；且含有 NaCl 的制剂比含有丙二醇的制剂加入抗氧化剂可以减缓有关物质的上升，一水柠檬酸比甲硫氨酸更显著。

综上，抗氧化剂特别是一水柠檬酸可以减缓制剂配方中有关物质的上升，其中一水柠檬酸比甲硫氨酸的减缓效果更显著，更有利于制剂的稳定性。

2.3 检测高分子量蛋白质（HMWP）

与 2.2 一样，在 4℃、25℃、37℃下测量实施例 2 各制剂配方中的高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 5、6、7 所示。

表 5 化合物 1 制剂在 4℃条件下高分子量蛋白质检测结果

制剂 编号	化合物 (mg/mL)	0 天	14 天	28 天	63 天
2-1	10	0.17	0.19	0.25	0.26
2-3		0.16	0.19	0.23	0.27
2-5	20	0.15	0.19	0.23	0.24
2-6		0.16	0.19	0.23	0.24
2-7		0.15	0.20	0.23	0.25
2-8	40	0.17	0.19	0.24	0.25
2-9		0.15	0.19	0.23	0.24
2-11	60	0.17	0.17	0.23	0.26
2-12		0.16	0.17	0.23	0.26
2-13		0.15	0.18	0.22	0.25
2-14		0.16	0.20	0.24	0.26

从表 5 可以看出：含有抗氧化剂的制剂与含有防腐剂的制剂在长期 4℃存放中高分子量蛋白质变化趋势基本一致。

5 表 6 化合物 1 制剂在 25℃加速条件下高分子量蛋白质检测结果

制剂 编号	化合物 1 mg/mL	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天	35 天	43 天	49 天	56 天	63 天
2-1	10	0.17	0.22	0.25	0.30	0.40	0.44	0.42	0.55	0.60	0.62
2-2		0.17	0.26	0.24	0.29	0.36	0.40	0.52	0.59	0.66	0.73
2-3		0.16	0.28	0.23	0.25	0.30	0.31	0.33	0.35	0.35	0.38
2-4		0.17	0.26	0.24	0.26	0.30	0.32	0.34	0.36	0.37	0.40
2-5	20	0.15	0.27	0.25	0.33	0.45	0.60	0.76	0.87	0.99	1.25
2-6		0.16	0.25	0.22	0.24	0.28	0.31	0.33	0.33	0.33	0.38
2-7		0.15	0.25	0.23	0.23	0.30	0.33	0.36	0.37	0.39	0.44
2-8	40	0.17	0.24	0.22	0.30	0.48	0.60	0.77	0.86	0.97	1.11
2-9		0.15	0.22	0.22	0.22	0.29	0.31	0.32	0.33	0.33	0.36
2-10		0.17	0.24	0.24	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.48	0.55
2-11	60	0.17	0.20	0.24	0.27	0.35	0.37	0.41	0.48	0.46	0.52
2-12		0.16	0.23	0.26	0.32	0.48	0.58	0.71	0.75	0.88	1.01
2-13		0.15	0.24	0.22	0.22	0.30	0.32	0.33	0.33	0.37	0.42
2-14		0.16	0.22	0.23	0.25	0.34	0.37	0.42	0.46	0.49	0.57

从表 6 可以看出：各组在 25℃加速中高分子量蛋白质增长趋势明显，加入氯化钠的处方，除 10mg/mL 化合物 1 浓度组外随着化合物 1 浓度上升高分子量蛋白质增长量有所下降，在 63 天的区别比较明显：10mg/mL 和 60mg/mL 的化合物 1 浓度组中，均可以看出加入柠檬酸后高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量更低，在 20mg/mL 和 40mg/mL 组明显加柠檬酸组高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量更低。加入抗氧化剂可以减缓高分子量蛋白质含量的增长，一水柠檬酸比甲硫氨酸效果更显著。

10

表 7 化合物 1 制剂在实验 37℃加速条件下高分子量蛋白质结果

制剂 编号	化合物 1 mg/mL	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天	35 天	43 天	49 天	56 天	63 天
2-1	10	0.17	0.28	0.57	0.76	1.02	1.23	1.46	1.64	1.86	2.16
2-2		0.17	0.33	0.89	1.35	1.89	2.40	3.03	3.43	4.00	4.48
2-3		0.16	0.31	0.31	0.38	0.48	0.54	0.57	0.62	0.67	0.75
2-4		0.17	0.21	0.35	0.50	0.74	0.86	1.29	1.46	1.83	2.19
2-5	20	0.15	0.35	0.97	1.52	2.18	2.65	3.10	3.42	3.81	3.98

2-6	40	0.16	0.19	0.28	0.35	0.43	0.47	0.53	0.57	0.61	0.68
2-7		0.15	0.22	0.43	0.74	1.25	1.56	1.94	2.15	2.42	2.67
2-8		0.17	0.37	1.03	1.38	1.67	1.81	2.03	2.22	2.43	2.48
2-9		0.15	0.20	0.30	0.36	0.43	0.48	0.52	0.57	0.61	0.67
2-10		0.17	0.23	0.54	0.95	1.26	1.43	1.67	1.76	1.91	2.16
2-11	60	0.17	0.23	0.41	0.59	0.78	0.89	1.04	1.18	1.24	1.53
2-12		0.16	0.37	0.86	1.09	1.33	1.43	1.64	1.70	1.96	2.06
2-13		0.15	0.20	0.30	0.38	0.49	0.54	0.59	0.64	0.68	0.75
2-14		0.16	0.28	0.55	0.84	1.10	1.19	1.35	1.39	1.43	1.73

从表 7 可以看出：各组在 37℃加速中高分子量蛋白质增长趋势明显，随着制剂浓度上升高分子量蛋白质有所下降，在 63 天的区别比较明显：10mg/mL 和 60mg/mL 的化合物 1 浓度组中，均可以看出加入柠檬酸后高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量更低，在 20mg/mL 和 40mg/mL 组明显加柠檬酸组高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量更低。

5 入抗氧化剂可以减缓高分子量蛋白质的增长，一水柠檬酸比甲硫氨酸效果更显著。

综上，抗氧化剂一水柠檬酸可以减缓制剂配方中高分子量蛋白质蛋白含量的上升，其中一水柠檬酸比甲硫氨酸的减缓效果更显著，更有利于制剂的稳定性。

去除防腐剂（苯酚）和替换渗透压调节剂（丙二醇→NaCl）会使制剂配方中有关物质和高分子量蛋白质含量显著上升，加入抗氧化剂可以显著降低有关物质和高分子量蛋白质的增长，一水柠檬酸比甲硫氨酸效果更显著，最终选用一水柠檬酸作为化合物 1 制剂中的抗氧化剂。

10

实施例 3 制剂化学稳定性的测定

3.1 制剂的配制

15 对氯化钠和丙二醇分别作为渗透压调节剂的制剂检测稳定性。配制好处方灌装到组装机卡式瓶中。渗透压调节剂制剂配方设计如下表 8：

表 8 化合物 1 制剂配方

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	Na ₂ HPO ₄ (mg/mL)	NaCl (mg/mL)	苯酚 (mg/mL)	丙二醇 (mg/mL)	一水柠檬酸(mM)	pH	氮气 置换
3-1	30	1.42	——	5.5	14	——	7.3	——
3-2				——				置换
3-3								——
3-4								置换
3-5			5		——			
3-6					置换			
3-7					——			
3-8			8.25	——	——	置换		
3-9						——		
3-10						5		置换

3.2 有关物质的检测

20 将上述的制剂 3-1 至 3-10 灌装到组装式卡式瓶中，并在 4℃、25℃、37℃下进行稳定性研究，测量实施例 3 各制剂配方（制剂配方 3-1 至 3-10）中在不同天数下的有关物质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 9、10、11 所示。

表 9 化合物 1 制剂在 4℃条件下有关物质结果

制剂编号	0 天	17 天	28 天	56 天
3-1	2.71	2.64	2.58	3.06
3-2	2.76	2.67	2.70	3.08

制剂 编号	0 天	17 天	28 天	56 天
3-3	2.74	2.70	2.69	3.12
3-4	2.73	2.83	2.65	3.08
3-5	2.78	2.74	2.72	3.15
3-6	2.99	2.88	2.73	3.04
3-7	3.03	2.85	2.76	3.09
3-8	2.86	2.91	2.81	3.09
3-9	2.85	2.99	2.85	3.10
3-10	3.02	2.88	2.86	3.07

从表 9 可以看出：各组在长期 4℃ 存放中有关物质变化趋势基本一致。两种不同渗透压调节剂对化合物 1 制剂稳定性（有关物质含量）在长期 4℃ 56 天存放中基本无影响。

表 10 化合物 1 制剂在 25℃加速条件下有关物质含量

制剂 编号	0 天	7 天	17 天	21 天	28 天	35 天	42 天	49 天	56 天
3-1	2.71	3.18	3.07	2.91	3.32	3.51	3.51	3.11	4.08
3-2	2.76	3.27	3.18	2.93	3.26	3.55	3.45	3.06	4.14
3-3	2.74	3.54	3.47	3.16	3.27	4.09	4.16	4.07	5.58
3-4	2.73	3.21	3.06	3.09	3.13	3.83	4.01	3.62	4.85
3-5	2.78	3.14	3.00	2.93	2.85	3.50	3.39	3.08	3.91
3-6	2.99	3.66	2.97	2.98	2.74	3.51	3.42	2.83	3.80
3-7	3.03	3.27	3.12	3.16	2.89	3.88	3.82	3.41	4.78
3-8	2.86	3.26	3.11	3.09	2.95	3.80	3.69	3.23	4.45
3-9	2.85	3.40	3.10	3.08	2.87	3.70	3.53	3.07	3.99
3-10	3.02	3.40	3.09	3.03	2.85	3.67	3.57	3.05	4.00

从表 10 可以看出：各组在加速 25℃ 存放中有关物质变化趋势基本一致。可以看出：氯化钠作为渗透压调节剂比用丙二醇作为渗透压调节剂时有关物质增长更慢，且氮气置换可以降低有关物质的增长速度。3-5 组和 3-3 组、3-9 组和 3-7 组间对比可以发现加入柠檬酸后两组有关物质增长速度均有显著降低，在抗氧化剂的基础上进行氮气置换对有关物质增长速度降低的效果不显著。

表 11 化合物 1 制剂在实验 37℃加速条件下有关物质结果

制剂 编号	0 天	7 天	17 天	21 天	28 天	35 天	42 天	49 天	56 天
3-1	2.71	3.35	4.36	4.44	4.82	6.07	6.70	6.99	8.77
3-2	2.76	3.37	4.28	4.45	4.77	6.10	6.55	6.64	8.44
3-3	2.74	3.82	5.86	6.02	6.11	7.33	7.78	8.50	10.40
3-4	2.73	3.69	4.62	4.92	4.52	6.46	7.08	6.96	8.80
3-5	2.78	3.35	4.34	4.54	4.76	5.98	6.13	6.13	7.83
3-6	2.99	3.41	3.92	4.59	4.84	5.96	5.98	6.14	7.73
3-7	3.03	3.82	4.89	6.07	6.54	7.95	8.55	8.78	11.09
3-8	2.86	3.70	4.42	5.00	5.52	6.87	7.11	7.56	9.40
3-9	2.85	3.60	4.04	4.74	5.02	6.19	6.45	6.53	8.17
3-10	3.02	3.50	4.14	4.65	5.07	6.02	6.38	6.64	8.22

从表 11 可以看出：各组在加速 37℃ 存放中有关物质变化趋势基本一致。3-1 组、3-3 组、3-7 组之间和 3-2 组、3-4 组、3-8 组间对比可以看出：去苯酚后有关物质均有增长，其中氯化钠渗透压调节剂比丙二醇增长率相当，氮气置换可以降低有关物质的增长速度。

3-5 组和 3-3 组、3-9 组和 3-7 组间对比可以发现不同渗透压调节剂组中加入柠檬酸后两组

有关物质增长速度均有降低，3-5 组和 3-6 组、3-9 组和 3-10 组对比：在抗氧化剂的基础上进行氮气置换对有关物质增长速度降低的效果不显著。

3.3 高分子量蛋白质检测

5 与 2.3 一样，在 4℃、25℃、37℃下测量实施例 3 各制剂配方中的高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 12、13、14 所示。

表 12 化合物 1 制剂在 4℃长期条件下高分子量蛋白质结果

制剂编号	0 天	17 天	28 天	56 天
3-1	0.25	0.26	0.26	0.27
3-2	0.25	0.26	0.25	0.27
3-3	0.25	0.26	0.26	0.27
3-4	0.26	0.27	0.27	0.27
3-5	0.25	0.26	0.26	0.26
3-6	0.26	0.26	0.26	0.26
3-7	0.25	0.25	0.27	0.28
3-8	0.27	0.29	0.28	0.27
3-9	0.26	0.28	0.27	0.26
3-10	0.26	0.29	0.27	0.30

从表 12 可以看出：各组在长期 4℃存放中高分子量蛋白质变化趋势基本一致。两种不同渗透压调节剂对化合物 1 制剂稳定性（高分子量蛋白质含量）在长期 4℃下存放 56 天基本无影响。

10

表 13 化合物 1 制剂在 25℃加速条件下高分子量蛋白质含量

制剂编号	0 天	7 天	17 天	21 天	28 天	35 天	42 天	49 天	56 天
3-1	0.25	0.27	0.32	0.29	0.36	0.39	0.46	0.46	0.51
3-2	0.25	0.27	0.31	0.30	0.36	0.35	0.43	0.46	0.47
3-3	0.25	0.28	0.49	0.61	0.87	1.05	1.40	1.61	1.88
3-4	0.26	0.31	0.47	0.50	0.70	0.80	1.02	1.20	1.42
3-5	0.25	0.26	0.28	0.31	0.31	0.30	0.32	0.34	0.36
3-6	0.26	0.26	0.28	0.28	0.33	0.30	0.32	0.33	0.36
3-7	0.25	0.27	0.34	0.36	0.55	0.60	0.79	0.90	1.07
3-8	0.27	0.27	0.36	0.36	0.46	0.52	0.63	0.72	0.81
3-9	0.26	0.26	0.32	0.30	0.30	0.32	0.35	0.33	0.36
3-10	0.26	0.26	0.31	0.30	0.30	0.32	0.37	0.34	0.35

从表 13 可以看出：各组在加速 25℃存放中高分子量蛋白质变化趋势基本一致。1 组、3 组、7 组之间和 2 组、4 组、8 组间对比可以看出：去苯酚后高分子量蛋白质均有增长，其中氯化钠渗透压调节剂组比丙二醇渗透压调节剂组相比，高分子量蛋白质增长更慢，氮气置换可以降低高分子量蛋白质的增长速度。5 组与 9 组间对比可以发现不同渗透压调节剂组中加入柠檬酸后两组高分子量蛋白质增长速度均有降低，在抗氧化剂的基础上进行氮气置换对高分子量蛋白质增长降低的效果不显著。

15

表 14 化合物 1 制剂在 37℃加速条件下高分子量蛋白质结果

制剂编号	0 天	7 天	17 天	21 天	28 天	35 天	42 天	49 天	56 天
3-1	0.25	0.36	0.61	0.68	0.84	0.99	1.26	1.36	1.60
3-2	0.25	0.34	0.53	0.60	0.70	0.81	0.99	1.13	1.28

20

3-3	0.25	0.87	1.91	2.01	2.25	2.41	2.69	2.86	3.13
3-4	0.26	0.70	1.03	1.19	1.37	1.47	1.76	1.86	2.18
3-5	0.25	0.32	0.38	0.41	0.45	0.46	0.59	0.60	0.65
3-6	0.26	0.30	0.37	0.39	0.43	0.46	0.51	0.54	0.55
3-7	0.25	0.55	1.42	1.71	2.16	2.45	2.82	2.99	3.30
3-8	0.27	0.47	1.14	1.11	1.36	1.46	1.78	1.92	2.21
3-9	0.26	0.34	0.43	0.38	0.45	0.49	0.59	0.61	0.63
3-10	0.26	0.36	0.41	0.39	0.43	0.45	0.52	0.51	0.56

其中氯化钠渗透压调节剂比丙二醇渗透压调节剂在 28 天前增长略慢。3-5 组与 3-9 组间对比可以发现不同渗透压调节剂组中加入柠檬酸后两组高分子量蛋白质增长速度均有减缓。

5 综上，，含有渗透压调节剂氯化钠的制剂在加速 25℃时，稳定性优于渗透压调节剂丙二醇的制剂。，，加入抗氧化剂一水柠檬酸可以显著降低有关物质和高分子量蛋白质的增长，在加速稳定性中比含有防腐剂苯酚的制剂稳定性更好。

实施例 4 器械对制剂稳定性的影响

10 4.1 制剂的配制

将化合物 1 溶解于磷酸氢二钠溶液中至表 15 的最终浓度，根据在下表中各组分的量，依次加入各辅液，调节 pH 至下表中的值，产生最终如表 15 的制剂配方，并灌装到对应的器械中，分别为组装式卡式瓶，预灌封卡式瓶，和预充针。

表 15 化合物 1 制剂配方

制剂 编号	化合物 1 (mg/mL)	Na ₂ HPO ₄ (mg/mL)	NaCl (mg/mL)	苯酚 (mg/mL)	丙二醇 (mg/mL)	一水柠 檬酸 (mM)	pH	器械
4-1	2	1.42	——	5.5	14	——	7.3	组装卡 式瓶
4-2	48							
4-3	2		5.5	——	——	5		预灌封 卡式瓶
4-4								预充针
4-5	48							预灌封 卡式瓶
4-6								预充针

15 4.2 有关物质的检测

将上述的制剂 4-1 至 4-6 灌装到对应的器械中，并在 4℃、25℃、37℃下进行稳定性研究，测量表 15 中各制剂配方中在不同天数下的有关物质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 16、17、18 所示。

20 表 16 化合物 1 制剂在 4℃长期条件下有关物质结果

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	14 天	28 天
4-1	2	1.85	1.98	1.99
4-2	48	1.80	1.93	1.91
4-3	2	1.82	1.96	2.05
4-4	2	1.82	2.02	2.02

4-5	48	1.83	1.92	2.04
4-6	48	1.83	1.92	1.97

从表 16 可以看出：各组在长期 4℃ 存放中有关物质变化趋势基本一致，各组间有关物质基本无差异，不同器械对化合物 1 制剂稳定性基本无影响。

表 17 化合物 1 制剂在 25℃加速条件下有关物质结果对比表

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天
4-2	48	1.80	2.06	2.24	2.55	2.40
4-5	48	1.83	1.98	2.14	2.34	2.44
4-6	48	1.83	1.96	2.11	2.45	2.45

5 从表 17 可以看出：不同器械对化合物 1 制剂稳定性基本无影响。

表 18 化合物 1 制剂在 37℃加速条件下有关物质结果

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天
4-2	48	1.80	2.47	3.15	3.86	4.55
4-3	2	1.82	2.63	3.19	3.95	4.55
4-6	48	1.83	2.47	3.17	3.81	4.63

从表 18 可以看出：不同器械对化合物 1 制剂稳定性基本无影响。

10 4.3 高分子量蛋白质的检测

与 4.2 一样，在 4℃、25℃、37℃ 下测量表 18 各制剂配方中的高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 19、20、21 所示。

表 19 化合物 1 制剂在对比实验 4℃长期条件下高分子量蛋白质含量

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	14 天	28 天
4-1	2	0.26	0.25	0.28
4-2	48	0.25	0.23	0.27
4-3	2	0.24	0.23	0.27
4-4	2	0.24	0.23	0.23
4-5	48	0.26	0.27	0.22
4-6	48	0.26	0.23	0.26

15 从表 19 可以看出：不同器械对化合物 1 制剂稳定性（高分子量蛋白质含量）在长期 4℃ 28 天存放中基本无影响。

表 20 化合物 1 制剂在 25℃加速条件下高分子量蛋白质变化

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天
4-3	2	0.24	0.28	0.27	0.29	0.35
4-4	2	0.24	0.30	0.30	0.38	0.29
4-5	48	0.26	0.29	0.29	0.34	0.28
4-6	48	0.26	0.29	0.26	0.29	0.33

从表 20 可以看出：不同器械对化合物 1 制剂稳定性基本无影响。

20 表 21 化合物 1 注射液器械对比实验 37℃加速高分子量蛋白质结果对比表

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天
------	---------------	-----	-----	------	------	------

4-4	2	0.24	0.41	0.35	0.57	0.49
4-5	48	0.26	0.33	0.37	0.47	0.39
4-6	48	0.26	0.33	0.35	0.43	0.48

从表 21 可以看出：各组在加速 37℃ 存放中高分子量蛋白质变化趋势基本一致，对比 4-3 组和 4-4 组、4-5 组和 4-6 组：预灌封卡式瓶和预充针间的高分子量蛋白质基本无差异，4-3 组和 4-4 组有关物质变化略优于 4-1 组；4-5 组、4-6 组和 4-2 组对比，无明显差异。

5

实施例 5 GLP-1 肽的浓度对制剂稳定性的影响

5.1 制剂的配制

将化合物 1 制剂中化合物 1 的浓度分为 4 个浓度（6mg/mL、12mg/mL、24mg/mL、48mg/mL），氯化钠浓度为 6mg/mL，现对 4 个浓度化合物 1 制剂配方进行稳定性实验。

10 实验统一不进行氮气置换。制剂浓度确认实验设计如下表 22 所示：

表 22 化合物 1 制剂配方

制剂	化合物 1 mg/mL	Na ₂ HPO ₄ mg/mL	NaCl mg/mL	苯酚 mg/mL	丙二醇 mg/mL	一水柠檬酸	pH
5-1	5	1.42	——	5.5	14	——	7.3
5-2	30		6	——	——	5mM	
5-3	6						
5-4	12						
5-5	24						
5-6	48						

5.2 有关物质的检测

15 将上述的制剂配方制剂 5-1 至 5-6 灌装到对应的器械中，并在 4℃、25℃、37℃ 下进行稳定性研究，测量表 22 各制剂配方制剂中在不同天数下的有关物质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 23、24、25 所示。

表 23 化合物 1 制剂在 4℃ 长期条件下有关物质结果

制剂	化合物 1 (mg/mL)	0 天	14 天	28 天
5-1	5	1.95	2.05	1.90
5-2	30	1.95	2.15	1.80
5-3	6	2.01	2.13	1.87
5-4	12	1.94	2.07	1.78
5-5	24	2.06	2.27	2.03
5-6	48	2.16	2.11	2.16

20 从表 23 可以看出：各组在长期 4℃ 存放中有关物质变化趋势基本一致。不同处方对化合物 1 制剂稳定性（有关物质含量）在长期 4℃ 28 天存放中基本无影响。

表 24 化合物 1 制剂在 25℃ 加速条件下有关物质结果

制剂	化合物 1 (mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天
5-3	6	2.01	2.02	2.24	2.09	2.51
5-4	12	1.94	2.07	2.23	2.14	2.49
5-5	24	2.06	2.05	2.23	2.12	2.45
5-6	48	2.16	2.15	2.27	2.21	2.52

从表 24 可以看出：各组在加速 25℃ 存放中有关物质变化趋势基本一致。5-3 组到 5-6 组间有关物质无明显差异。

25

表 25 化合物 1 制剂在 37℃加速条件下有关物质结果

制剂	化合物 1 (mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天
5-1	5	1.95	2.42	3.28	3.83	4.67
5-3	6	2.01	2.48	3.20	3.69	4.87
5-4	12	1.94	2.44	3.24	3.59	4.65
5-5	24	2.06	2.61	3.25	3.60	4.58
5-6	48	2.16	2.52	3.30	3.82	4.73

从表 25 可以看出：各组在加速 37℃存放中有关物质都呈增长趋势。各组间有关物质无明显差异。

5 5.3 高分子量蛋白质的检测

与 5.2 一样，在 4℃、25℃、37℃下测量表 22 各制剂配方中的高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 26、27、28 所示。

表 26 化合物 1 制剂在 4℃条件下高分子量蛋白质结果

制剂	化合物 1 (mg/mL)	0 天	14 天	28 天
5-1	5	0.22	0.26	0.26
5-2	30	0.22	0.26	0.26
5-3	6	0.22	0.27	0.26
5-4	12	0.23	0.26	0.27
5-5	24	0.22	0.25	0.25
5-6	48	0.23	0.26	0.25

从表 26 可以看出：各组在长期 4℃存放中高分子量蛋白质变化趋势基本一致。不同处方对化合物 1 制剂稳定性（高分子量蛋白质含量）在长期 4℃ 28 天存放中基本无影响。

表 27 化合物 1 制剂制剂浓度确认实验 25℃加速高分子量蛋白质结果

制剂	化合物 1 (mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天
5-1	5	0.22	0.29	0.33	0.42	0.37
5-3	6	0.22	0.28	0.33	0.34	0.32
5-4	12	0.23	0.28	0.31	0.32	0.31
5-5	24	0.22	0.27	0.30	0.32	0.31
5-6	48	0.23	0.26	0.30	0.32	0.30

从表 27 可以看出：各组在加速 25℃存放中高分子量蛋白质都呈增长趋势，且高分子量蛋白质无明显差异。

表 28 化合物 1 制剂制剂浓度确认实验 37℃加速高分子量蛋白质结果

制剂	化合物 1 (mg/mL)	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天
5-3	6	0.22	0.38	0.46	0.57	0.55
5-4	12	0.23	0.32	0.42	0.48	0.51
5-5	24	0.22	0.33	0.42	0.49	0.47
5-6	48	0.23	0.32	0.40	0.46	0.49

从表 28 可以看出：各组在加速 37℃存放中有关物质都呈增长趋势，且有关物质无明显差异。

实施例 6 渗透压调节剂的浓度对制剂的影响

化合物 1 制剂中渗透压调节剂氯化钠主要用于调节制剂中渗透压，在不同制剂浓度中化合物 1 制剂浓度不同（其余各辅料浓度均相同）导致渗透压不同，现以最大制剂浓度 48mg/mL 的渗透压贴近正常人体渗透压 280-310mOsmol/kg 中的最大值 310mOsmol/kg，以最小制剂浓度 6mg/mL 的渗透压贴近正常人体渗透压最小值 280mOsmol/kg 为标准。实验统一不进行氮气置换，不包装。渗透压调节剂浓度设计和结果如表 29 所示：

表 29 化合物 1 制剂配方及其渗透压结果

制剂 编号	NaCl mg/mL	化合物 1 mg/mL	Na ₂ HPO ₄ mg/mL	一水柠檬酸 mg/mL	pH	渗透压 mOsmol/kg
6-1	6	0	1.42	1.05 (5mM)	7.3	235
6-2		6				239
6-3		12				253
6-4		24				260
6-5		48				285
6-6	7	0	1.42	1.05 (5mM)	7.3	268
6-7		6				273
6-8		12				283
6-9		24				294
6-10		48				320

通过上表的渗透压结果可以看出氯化钠浓度在 7mg/mL 时最小制剂浓度 6mg/mL 的渗透压为 273mOsmol/kg，接近正常人体渗透压最小值 280mOsmol/kg；最大制剂浓度 48mg/mL 的渗透压为 320mOsmol/kg，接近正常人体渗透压最大值 310mOsmol/kg。

- 5 实施例 7 柠檬酸浓度对制剂稳定性的影响
- 柠檬酸在制剂中会导致注射部位疼痛，降低柠檬酸浓度能改善因柠檬酸而引起的疼痛现象（Ya Lan Yang1 and Ted Weita Lai1,2,3.Citric Acid in Drug Formulations Causes Pain by Potentiating Acid-Sensing Ion Channel 1[J]. The Journal of Neuroscience, May 26, 2021 • 41(21):4596 - 4606），因此需要寻找一种合适的柠檬酸浓度，在最大程度较少痛感的同时且能提供良好稳定性。
- 10

7.1 0.005mM-10mM 柠檬酸浓度对制剂稳定性影响研究

对 0.005mM-10mM 柠檬酸浓度对制剂稳定性影响进行了研究，选择 2mg/mL 的化合物 1 制剂（其他成分含量同制剂 5-1 组）在 37℃加速条件下检测其稳定性。

表 30：0.005mM-0.1mM 柠檬酸对稳定性（高分子量蛋白质含量的影响

制剂 编号	制剂配方	0 天	7 天	14 天	21 天	28 天	36 天	42 天	49 天	56 天	65 天	70 天
7-1	0mM 柠檬酸	0.3	0.61	0.97	1.25	1.58	2.09	2.12	2.76	2.66	3.12	3.36
7-2	0.1mM 柠檬酸	0.32	0.53	1.07	0.93	1.14	1.47	1.54	1.76	1.87	2.11	2.25
7-3	0.05mM 柠檬酸	0.29	0.53	0.84	1.02	1.21	1.62	1.84	1.96	2.21	2.51	2.64
7-3	0.01mM 柠檬酸	0.29	0.59	0.89	1.14	1.35	2.23	1.96	2.4	2.5	2.79	2.98
7-4	0.005mM 柠檬酸	0.31	0.6	0.9	1.21	1.42	2.32	2.16	2.41	2.54	3.17	3.15

15

表 31：0.1mM-1mM 柠檬酸对稳定性（高分子量蛋白质含量）的影响

配方	0 天	7 天	14 天
0mM 柠檬酸	0.31	1.29	2.09
0.1mM 柠檬酸	0.34	1.01	1.63
0.2mM 柠檬酸	0.34	0.94	1.51
0.5mM 柠檬酸	0.33	0.74	1.31
1mM 柠檬酸	0.34	0.73	1.24

表 32：1mM-10mM 柠檬酸对稳定性（高分子量蛋白质含量）的影响

配方	0 天	7 天	14 天	18 天	35 天	41 天	49 天	55 天	63 天	69 天
0mM 柠檬酸	0.25	1.16	2.02	2.45	3.68	4.36	4.48	4.79	5.25	5.82

1mM 柠檬酸	0.27	0.62	1.15	1.4	2.11	2.59	2.64	2.78	3.06	3.57
2mM 柠檬酸	0.28	0.62	1.15	1.37	2.06	2.65	2.55	2.9	3.02	3.47
5mM 柠檬酸	0.29	0.8	1.23	1.43	2.07	2.73	2.6	2.8	3.06	3.46
10mM 柠檬酸	0.26	0.8	1.18	1.46	2.04	2.71	2.5	2.77	2.97	3.44

表 33：1mM-10mM 柠檬酸对稳定性（有关物质含量）的影响

配方	0 天	7 天	14 天	18 天	35 天	41 天	49 天	55 天	63 天	69 天
0mM 柠檬酸	97.42	93.49	92.19	91.68	87.83	88.09	87.20	87.06	84.44	84.28
1mM 柠檬酸	97.64	93.97	92.93	92.44	90.23	89.74	88.64	88.78	87.85	86.36
2mM 柠檬酸	97.59	93.69	92.75	92.43	90.35	89.70	88.80	88.90	87.87	86.45
5mM 柠檬酸	97.57	93.58	92.48	92.34	90.09	89.55	88.63	88.75	87.75	86.33
10mM 柠檬酸	97.63	93.48	92.49	92.09	90.19	89.05	88.33	88.49	87.73	86.48

通过上述三个实验可以看到在 0.005mM-1mM 柠檬酸浓度下，高分子量蛋白质增长趋势是随柠檬酸浓度增大而降低；对有关物质的变化无影响。在 1mM-10mM 柠檬酸浓度中，柠檬酸的加入使得有关物质和高分子量蛋白质增长趋势降低，但并不随柠檬酸浓度增加而变化。

7.2 柠檬酸对制剂稳定性影响的研究

处方辅料	化合物 1 制剂配方				
	7.2-1	7.2-2	7.2-3	7.2-4	7.2-5
苯酚	5.5mg/mL	——	——	——	——
丙二醇	14mg/mL	14mg/mL	14mg/mL	——	——
氯化钠	——	——	——	7mg/mL	7mg/mL
一水柠檬酸	——	——	5mM	——	5mM
无水磷酸氢二钠	1.42mg/mL				

选择 2mg/mL 的化合物 1 制剂在 37℃加速条件下检测其稳定性。各制剂进行 37℃加速稳定性（高分子量蛋白质含量）研究，结果如表 34、35 所示。

表 34：5mM 柠檬酸对各制剂稳定性（高分子量蛋白质含量）的影响

制剂编号	0 天	7 天	17 天	21 天	28 天	35 天	42 天	49 天	56 天
7.2-1	0.25	0.36	0.61	0.68	0.84	0.99	1.26	1.36	1.60
7.2-2	0.25	0.87	1.91	2.01	2.25	2.41	2.69	2.86	3.13
7.2-3	0.25	0.32	0.38	0.41	0.45	0.46	0.59	0.60	0.65
7.2-4	0.25	0.55	1.42	1.71	2.16	2.45	2.82	2.99	3.30
7.2-5	0.26	0.34	0.43	0.38	0.45	0.49	0.59	0.61	0.63

表 35：5mM 柠檬酸对各制剂稳定性（有关物质含量）的影响

制剂编号	0 天	7 天	17 天	21 天	28 天	35 天	42 天	49 天	56 天
7.2-1	0.25	0.36	0.61	0.68	0.84	0.99	1.26	1.36	1.60
7.2-2	0.25	0.87	1.91	2.01	2.25	2.41	2.69	2.86	3.13
7.2-3	0.25	0.32	0.38	0.41	0.45	0.46	0.59	0.60	0.65
7.2-4	0.25	0.55	1.42	1.71	2.16	2.45	2.82	2.99	3.30
7.2-5	0.26	0.34	0.43	0.38	0.45	0.49	0.59	0.61	0.63

通过上表 34、35 可以看出，1mM-10mM 柠檬酸浓度有助于提高化合物 1 制剂的稳定性，且 1mM-10mM 柠檬酸浓度对其稳定性的影响无明显差别。

7.3 柠檬酸浓度对不同浓度的化合物 1 的制剂稳定性的影响

7.3.1 制剂配方的配制

现选择低浓度规格和高浓度规格的化合物 1 制剂(化合物 1 浓度:3mg/mL、48mg/mL)进行柠檬酸浓度研究。配制如下表 36 所示的制剂 1-10。

表 36: 化合物 1 制剂配方

5

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	一水柠檬酸 (mM)	Na ₂ HPO ₄ (mg/mL)	NaCl (mg/mL)	pH
7.3-1	3	0	1.42	7	7.3
7.3-2		0.5			
7.3-3		1			
7.3-4		2			
7.3-5		5			
7.3-6	48	0			
7.3-7		0.5			
7.3-8		1			
7.3-9		2			
7.3-10		5			

7.3.2 有关物质的检测

将上述的制剂配方 7.3-1 至 7.3-10 灌装到组装式卡式瓶中,并在 4℃、25℃、37℃下
10 进行稳定性研究,测量实施例 7.3.1 各制剂配方(制剂配方 7.3-1 至 7.3-10)中在不同天数下的有关物质相对于第 0 天时的增加量,检测结果分别如表 37、38、39 所示。

表 37: 化合物 1 制剂在 4℃长期条件下有关物质检测结果

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	一水柠檬酸(mM)	0 天	29 天	55 天
7.3-1	3	0	2.27	2.23	2.33
7.3-2		0.5	2.21	2.27	2.32
7.3-3		1	2.22	2.27	2.17
7.3-4		2	2.26	2.25	2.23
7.3-5		5	2.22	2.26	2.25
7.3-6	48	0	2.18	2.20	2.22
7.3-7		0.5	2.18	2.20	2.29
7.3-8		1	2.15	2.27	2.30
7.3-9		2	2.21	2.19	2.25
7.3-10		5	2.17	2.25	2.20

从表 37 可以看出:各组在长期 4℃存放中有关物质变化趋势基本一致。在长期 4℃ 55
15 天存放中不同浓度一水柠檬酸对化合物 1 制剂稳定性(有关物质含量变化)趋势基本无影响。

表 38: 化合物 1 制剂在实验 25℃加速条件下有关物质检测结果

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	一水柠檬酸(mM)	0 天	29 天	55 天
7.3-1	3	0	2.27	2.95	3.29
7.3-2		0.5	2.21	2.83	3.11
7.3-3		1	2.22	2.58	2.88
7.3-4		2	2.26	2.85	2.99
7.3-5		5	2.22	2.76	3.05
7.3-6	48	0	2.18	3.25	4.19
7.3-7		0.5	2.18	3.15	3.86

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	一水柠檬酸(mM)	0 天	29 天	55 天
7.3-8		1	2.15	2.92	3.50
7.3-9		2	2.21	2.84	3.25
7.3-10		5	2.17	3.05	3.14

从表 38 可以看出：在含有 48mg/mL 化合物 1 的制剂配方中，随着一水柠檬酸浓度上升，有关物质增长速率降低；在含有 3mg/mL 化合物 1 的制剂配方中，与不含一水柠檬酸相比，0.5mM~5mM 一水柠檬酸浓度均有助于减缓有关物质增长，但 0.5mM 浓度的一水柠檬酸效果弱于 1mM~5mM 一水柠檬酸浓度。

5 表 39：化合物 1 制剂在 37℃加速条件下有关物质检测结果

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	一水柠檬酸 (mM)	0 天	7 天	14 天	22 天	29 天	55 天
7.3-1	3	0	2.27	3.10	4.42	5.34	7.27	13.54
7.3-2		0.5	2.21	2.92	3.72	3.92	5.07	7.56
7.3-3		1	2.22	2.91	3.57	3.77	5.01	7.40
7.3-4		2	2.26	2.89	3.67	4.01	4.83	7.32
7.3-5		5	2.22	2.86	3.65	3.98	5.17	7.33
7.3-6	48	0	2.18	3.10	4.58	4.91	6.22	8.81
7.3-7		0.5	2.18	2.92	4.28	4.83	5.85	8.60
7.3-8		1	2.15	2.81	4.03	4.59	6.33	8.38
7.3-9		2	2.21	2.79	3.87	4.34	5.47	8.15
7.3-10		5	2.17	2.82	3.79	4.08	5.26	7.40

从表 39 可以看出：在含有 3mg/mL 化合物 1 的制剂配方中，含一水柠檬酸的处方有关物质稳定性显著优于不含柠檬酸的处方，2mM~5mM 一水柠檬酸浓度的有关物质增长趋势相似，均比 0.5mM 一水柠檬酸处方稳定；在含有 48mg/mL 化合物 1 的制剂中随着一水柠檬酸浓度上升，有关物质增长速度减缓。

10

7.3.3 高分子量蛋白质检测

与 7.3.2 一样，在 4℃、25℃、37℃下测量实施例 7.3.1 各制剂配方中的高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 40、41、42 所示。

表 40：化合物 1 制剂在 4℃长期条件下高分子量蛋白质含量检测结果

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	一水柠檬酸(mM)	0 天	29 天	55 天
7.3-1	3	0	0.29	0.32	0.29
7.3-2		0.5	0.32	0.36	0.31
7.3-3		1	0.31	0.32	0.34
7.3-4		2	0.33	0.35	0.31
7.3-5		5	0.32	0.33	0.31
7.3-6	48	0	0.34	0.32	0.30
7.3-7		0.5	0.32	0.31	0.34
7.3-8		1	0.33	0.31	0.31
7.3-9		2	0.31	0.31	0.30
7.3-10		5	0.31	0.30	0.32

15

从表 40 可以看出：各制剂配方在长期 4℃存放中高分子量蛋白质变化趋势基本一致。不同浓度一水柠檬酸对化合物 1 制剂中在长期 4℃ 55 天存放中高分子量蛋白质增长速率基本无影响。

表 41：化合物 1 制剂在 25℃加速条件下高分子量蛋白质检测结果

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	一水柠檬酸(mM)	0 天	29 天	55 天
------	--------------	-----------	-----	------	------

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	一水柠檬酸(mM)	0 天	29 天	55 天
7.3-1	3	0	0.29	0.43	0.69
7.3-2		0.5	0.32	0.42	0.44
7.3-3		1	0.31	0.43	0.45
7.3-4		2	0.33	0.40	0.46
7.3-5		5	0.32	0.41	0.45
7.3-6	48	0	0.34	0.83	1.41
7.3-7		0.5	0.32	0.56	1.06
7.3-8		1	0.33	0.45	0.74
7.3-9		2	0.31	0.42	0.52
7.3-10		5	0.31	0.39	0.45

从表 41 可以看出：在含有 3mg/mL 化合物 1 的制剂配方中，含有不同浓度的（0.5mM-5mM）一水柠檬酸，高分子量蛋白质增长速率基本一致，均优于不含一水柠檬酸的 7.3-1 制剂。在含有 48mg/mL 化合物 1 的制剂配方中，高分子量蛋白质增长速率随着一水柠檬酸浓度的升高而降低。

5

表 42: 化合物 1 制剂在 37℃加速条件下高分子量蛋白质检测结果

制剂 编号	化合物 1 (mg/mL)	一水柠檬酸 mM	0 天	7 天	14 天	22 天	29 天	55 天
7.3-1	3	0	0.29	0.6	1.18	1.82	2.57	5.15
7.3-2		0.5	0.32	0.40	0.50	0.58	0.71	1.12
7.3-3		1	0.31	0.39	0.48	0.57	0.68	0.82
7.3-4		2	0.33	0.37	0.43	0.49	0.62	0.79
7.3-5		5	0.32	0.37	0.45	0.49	0.59	0.75
7.3-6	48	0	0.34	0.9	1.64	1.62	1.59	2.24
7.3-7		0.5	0.32	0.59	1.16	1.36	1.43	2.01
7.3-8		1	0.33	0.53	0.87	1.17	1.28	1.76
7.3-9		2	0.31	0.47	0.73	0.93	1.04	1.62
7.3-10		5	0.31	0.41	0.53	0.56	0.60	1.03

从表 42 可以看出: 37℃加速 55 天中, 在含有 3mg/mL 化合物 1 的制剂中, 含有不同的一水柠檬酸浓度(1mM-5mM), 其中的高分子量蛋白质增长率基本一致, 均优于 0.5mM 一水柠檬酸的 7.3-2 制剂配方。含有 0.5mM 一水柠檬酸的 7.3-2 制剂配方种高分子量蛋白质增长速率明显慢于不含一水柠檬酸的 7.3-1 制剂。在含有 48mg/mL 化合物 1 的制剂中高分子量蛋白质增长速率随着一水柠檬酸浓度的升高而降低。

10

实施例 8 化合物 1 制剂的稳定性研究

8.1 制剂配方的配制和灌装

按下表 43 配制和灌装化合物 1 制剂处方 8-1 至 8-9。

表 43: 化合物 1 制剂配方

[illegible]

15

8.2 有关物质检测

将上述的制剂配方制剂 8-1 至 8-4 灌装到对应的器械中后，在 4℃、25℃、37℃下进行稳定性研究，测量实施例 8.1 各制剂配方（制剂配方 8-1 至 8-4）中在不同天数下的有关物质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 44、45、46 所示。

5 表 44：化合物 1 制剂在 4℃长期条件下有关物质检测结果

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	0 天	27 天	53 天
8-1	3	2.29	2.53	2.55
8-2	48	2.19	3.08	2.49
8-3	3	2.25	3.06	2.55
8-4	48	2.19	2.64	2.49

从表 44 可以看出：各组制剂在长期 4℃存放中有关物质变化趋势基本一致。在长期 4℃ 53 天存放中不同处方的化合物 1 制剂稳定性基本无区别。

表 45：化合物 1 制剂在 25℃加速条件下有关物质检测结果

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	0 天	27 天	53 天
8-1	3	2.29	8.85	9.27
8-2	48	2.19	3.95	4.94
8-3	3	2.25	3.42	3.54
8-4	48	2.19	2.88	3.55

从表 45 可以看出：8-3 和 8-4 制剂配方的稳定性明显优于 8-1 和 8-2 制剂配方。

10 表 46：化合物 1 制剂在 37℃加速条件下有关物质检测结果

制剂编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	5 天	12 天	20 天	27 天	53 天
8-1	3	2.29	3.05	6.03	9.28	14.66	25.57
8-2	48	2.19	3.23	4.28	5.41	6.88	8.47
8-3	3	2.25	2.85	3.50	3.85	5.32	7.66
8-4	48	2.19	2.90	3.56	4.23	6.13	9.04

从表 46 可以看出：8-3 制剂配方稳定性明显优于 8-1，8-4 制剂配方的稳定性优于 8-2 制剂配方或与 8-2 制剂相当。

8.3 高分子量蛋白质检测

与 8.2 一样，在 4℃、25℃、37℃下测量实施例 3 各制剂配方中的高分子量蛋白质相对于第 0 天时的增加量，检测结果分别如表 47、48、49 所示。

15 表 47：化合物 1 制剂在实验 4℃长期条件下高分子量蛋白质检测结果

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	0 天	27 天	53 天
8-1	3	0.32	0.38	0.33
8-2	48	0.29	0.35	0.42
8-3	3	0.30	0.35	0.44
8-4	48	0.34	0.40	0.40

从表 47 可以看出：各组在长期 4℃存放中高分子量蛋白质变化趋势基本一致。在长期 4℃ 53 天存放中不同处方的化合物 1 制剂稳定性（高分子量蛋白质含量变化）趋势基本无区别。

20 表 48：化合物 1 制剂在 25℃加速条件下高分子量蛋白质检测结果

制剂编号	化合物 1(mg/mL)	0 天	27 天	53 天
8-1	3	0.32	0.74	1.08
8-2	48	0.29	1.02	1.65

8-3	3	0.30	0.39	0.50
8-4	48	0.34	0.50	0.57

从表 48 可以看出：8-3 和 8-4 制剂配方的稳定性明显优于 8-1 和 8-2 制剂配方。

表 49：化合物 1 制剂处方对比实验 37°C加速高分子量蛋白质结果

制剂 编号	化合物 1 (mg/mL)	0 天	5 天	12 天	20 天	27 天	53 天
8-1	3	0.32	0.78	1.93	3.83	5.38	10.03
8-2	48	0.29	0.86	2.04	1.52	1.81	2.18
8-3	3	0.30	0.38	1.40	0.52	0.61	0.92
8-4	48	0.34	0.42	0.45	0.82	1.21	1.77

从表 49 可以看出：8-3 和 8-4 制剂配方的稳定性明显优于 8-1 和 8-2 制剂配方。

5

序列：

SEQ ID NO.1：

GLP-1-(7-37)肽

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile

10 Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

SEQ ID NO.2：

[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe

15 Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

本发明已经通过上述实施例进行了说明，但应当理解的是，上述实施例只是用于举例和说明的目的，而非意在将本发明限制于所描述的实施例范围内。此外本领域技术人员可以理解的是，本发明并不局限于上述实施例，根据本发明的教导还可以做出更多的变型和修改，这些变型和修改均落在本发明所要求保护的范围内。本发明的保护范围由附属的

20 权利要求书及其等效范围所界定。

权 利 要 求 书

1. 一种液体药物组合物, 包含:

a. GLP-1 肽或其药学上可接受的盐;

b. 渗透压调节剂;

5 c. 抗氧化剂; 和

d. 缓冲液;

其中, 所述的 GLP-1 肽选自:

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]
乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)
10 肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]
乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]
基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8,
15 Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[21-羧基二十一烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]
基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]
基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8,
20 Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[23-羧基二十三烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]
基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8,
Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

25 N-ε²⁶-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8,
Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8,
Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]
乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

30 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]

乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

5 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[21-羧基二十一烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

10 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[23-羧基二十三烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

15 N-ε²⁶-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

20 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[20-羧基二十烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

25 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[22-羧基二十二烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

30 N-ε²⁶-(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[20-羧基二十烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

5 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[22-羧基二十二烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

10 N-ε²⁶-(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、和

N-ε²⁶-(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽；

优选，所述 GLP-1 肽选自下述化合物：

15 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

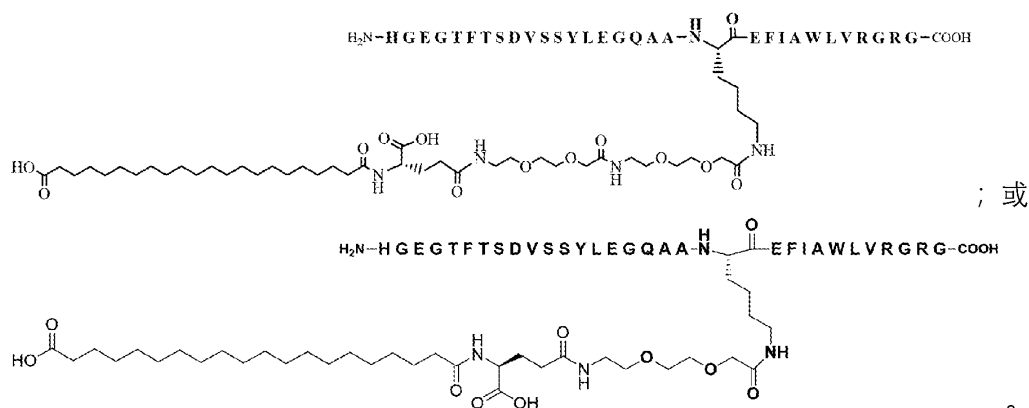
20 N-ε²⁶-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N-ε²⁶-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

25 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、和

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[21-羧基二十一烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽；

优选，所述 GLP-1 肽为下述化合物：



2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中, 所述的药物组合物包含或不包含防腐剂, 优选所述的药物组合物不包含防腐剂, 优选所述防腐剂为苯酚或间甲酚, 优选, 所述药物组合物不包含苯酚或间甲酚; 和/或

所述的缓冲液选自醋酸-醋酸钠缓冲液、醋酸-醋酸钾、醋酸-醋酸铵、和磷酸盐缓冲液中的至少一种，优选为磷酸盐缓冲液；优选地所述磷酸盐缓冲液为 Na_2HPO_4 ；和/或

所述渗透压调节剂为 NaCl 或丙二醇；和/或

10 所述抗氧化剂选自抗坏血酸、甲硫氨酸、柠檬酸和酒石酸中的至少一种，
优选地，所述抗氧化剂选自柠檬酸和甲硫氨酸；优选地，所述柠檬酸是一水柠
檬酸。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的药物组合物包含约 0.5mg/ml 以上 Na_2HPO_4 , 优选约 0.5-20mg/ml Na_2HPO_4 , 优选约 1-20mg/ml Na_2HPO_4 , 优选为约 1-10mg/ml Na_2HPO_4 , 更优选为约 1-5mg/ml Na_2HPO_4 , 进一步优选为约 1.40mg/ml、约 1.41mg/ml、约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na_2HPO_4 。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的药物组合物, 其中所述的 NaCl 的浓度为约 0.5 mg/ml 以上, 优选约 1 mg/ml 以上, 优选约 1-30 mg/ml, 优选为约 3-25mg/ml, 优选为约 5-15 mg/ml, 优选为约 5-10 mg/ml, 优选为约 5 mg/ml、约 5.5 mg/ml、约 6 mg/ml、约 7 mg/ml、约 8 mg/ml、约 8.10 mg/ml、约 8.15 mg/ml、约 8.20 mg/ml、约 8.25 mg/ml、约 8.30 mg/ml、约 9 mg/ml 或约 10 mg/ml; 和 /或

25 所述的丙二醇的浓度为约 1 mg/ml 以上, 优选为约 2 mg/ml 以上, 优选为约 5-25 mg/ml, 优选为约 10-20mg/ml, 优选为约 12-18 mg/ml, 优选为约

13 mg/ml、约 13.5 mg/ml、约 14 mg/ml、约 14.5 mg/ml、约 15 mg/ml、约 16 mg/ml 或约 17 mg/ml；和/或

所述的抗氧化剂的浓度为约 0.5mM 以上，优选为约 1 mM 以上，优选为约 1-25mM，优选为约 1-20 mM，优选为约 1-15 mM，优选为约 1-10 mM，
5 优选为约 1 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM 或约 9 mM。

5. 根据权利要求 2-4 任一项所述的药物组合物，其中所述的抗氧化剂选自浓度为约 1-25mM 的柠檬酸，优选浓度为约 1-20mM 的柠檬酸，优选浓度为约 1-15mM 的柠檬酸，优选浓度为约 1-10mM 的柠檬酸，优选浓度为约 1
10 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM 或约 9 mM 的柠檬酸；优选所述柠檬酸是一水柠檬酸；和/或

所述的 GLP-1 肽的浓度为至少约 1mg/ml，优选为至少约 2mg/ml，优选为约 1-80mg/ml，优选为约 1-70 mg/ml，优选为约 1-65 mg/ml，优选为约 1-60 mg/ml，优选为约 2-60 mg/ml，优选为约 2-50mg/ml，更优选为约 2 mg/ml、
15 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、约 30 mg/ml、约 31 mg/ml、约 32 mg/ml、
20 约 33 mg/ml、约 34 mg/ml、约 35 mg/ml、约 36 mg/ml、约 37 mg/ml、约 38 mg/ml、约 39 mg/ml、约 40 mg/ml、约 41 mg/ml、约 42 mg/ml、约 43 mg/ml、约 44 mg/ml、约 45 mg/ml、约 46 mg/ml、约 47 mg/ml、约 48 mg/ml、约 49mg/ml、或约 60mg/ml，进一步优选为约 2 mg/ml、约 3 mg/ml、约 5mg/ml、约 6 mg/ml、约 12mg/ml、约 15mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约 36 mg/ml、
25 或约 48 mg/ml；进一步优选为约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml；和/或

所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 8.5，更优选为约 7.0 至约 8.5，进一步优选为约 7.1 至约 8.3，进一步优选为约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、或约 8.2。

30 6. 一种液体药物组合物，包含：

约 1-60mg/ml，优选为约 1-70 mg/ml，优选为约 1-65 mg/ml，优选为约

1-60 mg/ml, 优选为约 2-60 mg/ml, 优选为约 2-50mg/ml, 更优选为约 2 mg/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、
5 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、约 30 mg/ml、约 31 mg/ml、约 32 mg/ml、约 33 mg/ml、约 34 mg/ml、约 35 mg/ml、约 36 mg/ml、约 37 mg/ml、约 38 mg/ml、约 39 mg/ml、约 40 mg/ml、约 41 mg/ml、约 42 mg/ml、约 43 mg/ml、约 44 mg/ml、约 45 mg/ml、约 46 mg/ml、约 47 mg/ml、约 48 mg/ml、约 49 mg/ml, 进一步
10 优选为约 2 mg/ml、约 3 mg/ml、约 5mg/ml、约 6 mg/ml、约 12mg/ml、约 15mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml; 进一步优选为约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml 的 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;
15

约 1-30 mg/ml, 优选为约 3-25mg/ml, 优选为约 5-15 mg/ml, 优选为约 5 mg/ml、约 6 mg/ml、约 7 mg/ml、约 8 mg/ml、约 8.10 mg/ml、约 8.15 mg/ml、
20 约 8.20 mg/ml、约 8.25 mg/ml、约 8.30 mg/ml、约 8.50 mg/ml、约 9 mg/ml 或约 10 mg/ml 的 NaCl;

约 1-25mM, 优选为约 1-20mM, 更优选为约 1-15mM, 进一步优选为约 1-10mM, 进一步优选为约 1 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM 或约 9 mM 的柠檬酸;

25 约 1-20mg/ml, 优选为约 1-10mg/ml, 更优选为约 1-5mg/ml, 进一步优选为约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na₂HPO₄; 和

所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 8.5, 更优选为约 7.0 至约 8.5, 进一步优选为约 7.1 至约 8.3, 进一步优选为约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、
30 约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、或约 8.2。

7. 一种液体药物组合物, 包含:

约 1-60mg/ml, 优选为约 1-70 mg/ml, 优选为约 1-65 mg/ml, 优选为约 1-60 mg/ml, 优选为约 2-60 mg/ml, 优选为约 2-50mg/ml, 更优选为约 2 mg/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、
5 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、约 30 mg/ml、约 31 mg/ml、约 32 mg/ml、约 33 mg/ml、约 34 mg/ml、约 35 mg/ml、约 36 mg/ml、约 37 mg/ml、约 38 mg/ml、约 39 mg/ml、约 40 mg/ml、约 41 mg/ml、约 42 mg/ml、约 43 mg/ml、约 44 mg/ml、
10 约 45 mg/ml、约 46 mg/ml、约 47 mg/ml、约 48 mg/ml、或约 49 mg/ml, 进一步优选为约 2 mg/ml、约 3 mg/ml、约 5mg/ml、约 6 mg/ml、约 12mg/ml、约 15mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml; 进一步优选为约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml 的 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;

约 5-25 mg/ml, 优选为约 10-20mg/ml, 优选为约 12-18 mg/ml, 优选为约 13 mg/ml、约 13.5 mg/ml、约 14 mg/ml、约 14.5 mg/ml、约 15 mg/ml、16 mg/ml 或约 17 mg/ml 的丙二醇;

约 1-25mM, 优选为约 1-20mM, 更优选为约 1-15mM, 进一步优选为约 1-10mM, 进一步优选为约 1 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM 或约 9 mM 的柠檬酸;

25 约 1-20mg/ml, 优选为约 1-10mg/ml, 更优选为约 1-5mg/ml, 进一步优选为约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na₂HPO₄; 和

所述药物组合物的 pH 为约 6.5 至约 8.5, 更优选为约 7.0 至约 8.5, 进一步优选为约 7.1 至约 8.3, 进一步优选为约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、
30 约 7.7、约 7.8、约 7.9、约 8.0、约 8.1、或约 8.2。

8. 一种液体药物组合物, 包含:

约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约 36 mg/ml、约 48 mg/ml 或约 60mg/ml 的 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37) 肽或 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;

约 7 mg/ml、约 8 mg/ml、约 8.10 mg/ml、约 8.15 mg/ml、约 8.20 mg/ml、约 8.25 mg/ml、约 8.30 mg/ml、约 8.50 mg/ml、约 9 mg/ml 或约 10 mg/ml 的 NaCl;

约 1 mM、约 2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM、9 mM 或约 10 mM 的柠檬酸;

约 1.42mg/ml 的 Na_2HPO_4 ; 和

所述药物组合物的 pH 为约 7.3。

9. 一种液体药物组合物, 包含:

约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 30 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml 的 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;

约 14 mg/ml 的丙二醇;

约 1 mM、2 mM、约 3 mM、约 4 mM、约 5 mM、约 6 mM、约 7 mM、约 8 mM、9 mM 或约 10 mM 的柠檬酸;

约 1.42mg/ml 的 Na_2HPO_4 ; 和

所述药物组合物的 pH 为约 7.3。

10. 一种药物产品, 其包含容器和置于所述容器内的权利要求 1-9 任一项所述的液体药物组合物; 优选地, 所述容器选自笔式注射装置、自动注射装置、注射器、和小瓶。

11. 一种药物产品, 其包含容器和置于所述容器内的液体药物组合物, 其特征在于, 在所述液体药物组合物置于所述容器前和/或所述液体药物组合物置于所述容器内的过程中和/或所述液体药物组合物置于所述容器内后时

对所述容器进行除氧，并充入氮气；所述液体药物组合物包含：

约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、约 48 mg/ml 或约 60mg/ml 的 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽；

约 3mg/ml、约 4mg/ml、约 5mg/ml、约 6mg/ml、约 7mg/ml、约 8mg/ml、约 8.10 mg/ml、约 8.15 mg/ml、约 8.20 mg/ml、约 8.25 mg/ml、约 8.30 mg/ml、约 8.50 mg/ml、约 9mg/ml、或约 10 mg/ml 的 NaCl；

约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na₂HPO₄；和

所述药物组合物的 pH 为约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.6、或约 7.7。

12. 一种药物产品，其包含容器和置于所述容器内的液体药物组合物，其特征在于，在所述液体药物组合物置于所述容器前和/或所述液体药物组合物置于所述容器内的过程中和/或所述液体药物组合物置于所述容器内后时，对所述容器进行除氧，充入氮气；所述液体药物组合物包含：

约 2-60 mg/ml，优选地约 3 mg/ml、约 6 mg/ml、约 12 mg/ml、约 18 mg/ml、约 24 mg/ml、约 36 mg/ml、或约 48 mg/ml 的 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽；

约 13 mg/ml、约 14 mg/ml、约 15 mg/ml、16 mg/ml 或约 17 mg/ml 的丙二醇；

约 1.42mg/ml、约 1.5mg/ml、约 2mg/ml、约 2.5 mg/ml、约 3 mg/ml、约 3.5 mg/ml、约 4 mg/ml、或约 4.5mg/ml 的 Na₂HPO₄；和

所述药物组合物的 pH 为约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.6、或约 7.7。

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的药物产品，所述液体药物组合物进一步

包含有约 0.005mM-25mM、优选为约 0.01mM-10mM、进一步优选为约 0.1mM-2.0mM 的柠檬酸或甲硫氨酸；和/或

对所述容器进行除氧以向所述容器中充入惰性气体的方式实现；优选所述惰性气体为氮气；和/或

5 所述容器是笔式注射装置、自动注射装置、注射器、或小瓶。

14. 根据权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物、或权利要求 10-13 任一项所述的药物产品，其中所述药物组合物用于肠胃外给药；优选地，所述肠胃外给药是皮下给药。

15. 包含液体药物组合物和使用说明书的药盒，所述液体药物组合物如
10 权利要求 1-14 中任一项所定义。

16. 包含液体药物组合物和注射装置的药盒，所述液体药物组合物如权利要求 1-14 中任一项所定义，所述注射装置用于将所述组合物施用于受试者，其中所述注射装置选自耐用笔式和预充笔式注射装置。

17. 根据权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物、或权利要求 10-14 任一项所述的药物产品在制备治疗糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝、阿尔茨海默症或帕金森的药物中的用途；优选向有需要的受试者以每周一次、每两周一次或更低频率施用权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物。
15

18. 根据权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物、或权利要求 10-14 任一项所述的药物产品，其用于治疗糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝、阿尔茨海默症或帕金森；优选，向有需要的受试者以每周一次、每两周一次或更低频率施用权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物。
20

19. 治疗糖尿病、肥胖症、非酒精性脂肪肝、阿尔茨海默症或帕金森的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用权利要求 1-19 任一项所述的药物组合物、或权利要求 10-14 任一项所述的药物产品；优选，向有需要的受试者以每周一次、每两周一次或更低频率施用权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物。
25

20. 制备权利要求 1-9 任一项所述药物组合物的方法，其特征在于，
所述方法包括：

(1)将处方量的缓冲剂、渗透压调节剂、和/或抗氧化剂溶解于水中；

30 (2)将处方量的 GLP-1 肽溶解于步骤(1)所得溶液中，使用氢氧化钠和/或稀盐酸调节 pH；

(3)最终经 0.22 μ m 无菌过滤器过滤来对步骤(2)所得的溶液进行除菌。

21. 制备权利要求 1-9 任一项所述药物组合物的方法，其中，

所述方法包括：

根据处方混合所述 GLP-1 肽、缓冲剂、渗透压调节剂和抗氧化剂；

5 优选地，所述方法还包括：

对步骤(2)所得混合物进行除菌；优选经 0.22 μ m 无菌过滤器过滤来对步骤(2)所得混合物进行除菌。