

一种稳定的受体激动剂的药物组合物、制备方法及其应用

技术领域

本发明涉及药物制剂领域。具体而言，本发明涉及一种稳定的 GLP-1/GIP
5 受体激动剂药物组合物、制备方法及其应用。

背景技术

在过去50年中，全球糖尿病的患病率持续上升，预计到2050年患病人数将达
7亿人。我国糖尿病患病率达11.2%，患病人数约1.3亿，目前是糖尿病患者人数
10 最多的国家，已经成为一个重大的公共卫生问题之一，给患者、家庭和社会带来了
巨大的生理、心理和经济负担。2型糖尿病（Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM）
占糖尿病发病人群90%以上，其主要病理生理学特征为胰岛素调控葡萄糖代谢能力
的下降（即胰岛素抵抗），并伴随胰岛β细胞功能缺陷导致的胰岛素分泌减少。

T2DM药物治疗主要分三类，口服降糖药，GLP-1受体激动剂（GLP-1RAs）
15 和胰岛素/胰岛素类似物。口服降糖药主要包括胰岛素促泌剂（磺脲类、非磺脲
类）、胰岛素增敏剂（二甲双胍、噻唑烷二酮类）等。临床治疗首选二甲双胍，
其具有较强的降血糖效果，低血糖风险也较少，并且具有降体重优势。若血糖控
制不佳则进行二联或三联治疗，联合胰岛素促泌剂、二肽基肽酶-4（DPP-4）抑
制剂、GLP-1RAs等。对于明显肥胖的T2DM患者，可以进行代谢手术，明显降
20 低体重的同时缓解甚至逆转糖尿病病情。代谢手术后，肠道激素发生明显变化，
通过肠促胰素分泌作用的增强而实现减重，降糖等代谢效应。肠促胰素分泌效应
是健康人群进食后胰岛素分泌增加的主要原因之一，其中起重要作用的两种肠道
激素分别是GLP-1和GIP。

T2DM患者进食后体内GLP-1分泌减少，但其与受体结合后促胰岛素分泌作
25 用与健康人群相似。人体内GLP-1因能被DPP-4迅速降解，半衰期非常短。针对
此机制的药物研发，对人体内源性GLP-1进行结构改造使其在人体中具有更长的
半衰期而发挥作用。近十几年GLP-1RAs药物研发进展迅速，除了其显著的降血
糖效果外，还有明显降体重优势，相较于安慰剂组还可明显降低主要心血管事件
风险及全因死亡率。除用于糖尿病的治疗，还被开发用于治疗超重肥胖非糖尿病
30 患者。GLP1-RAs中度拉糖肽及索马鲁肽效果较显著，其中度拉糖肽已于2019年

在中国上市，其降糖和减重效果明显优于利拉鲁肽。而索马鲁肽降糖、减重效果均优于度拉糖肽，安全性方面跟度拉糖肽类似。

长时间高浓度GLP-1RAs治疗可保持良好的降血糖及减轻体重效果，但严重的胃肠道副反应如恶心、呕吐等限制了GLP-1RAs最大剂量的使用而未能达到其潜在的5 最大疗效，因此GLP-1RAs对T2DM的疗效较胃肠代谢手术仍有较大差距。目前提出以GLP-1RAs作用机制为基础的多靶点药物开发策略，其中另一种具有肠促胰素效应的GIP就是一个重要研究靶点。GIP在T2DM患者体内高血糖浓度情况下，其降血糖作用严重受损，但当血糖浓度恢复正常水平后其促胰岛素分泌作用可迅速恢复。而且GIP可以调节异常的脂肪代谢，减少各组织间异常脂肪堆积10 从而改善胰岛素敏感性，同时可与GLP-1协同作用于中枢神经系统减少食物摄取。GIP还可明显减少抗肿瘤药物顺铂引起的恶心呕吐等胃肠道反应，可能通过增加GLP-1RAs的耐受性而进一步提高疗效。

本发明活性成分是我公司研发的新一代GIP/GLP-1双受体激动剂，对GIP受体有很强15 的激动活性，对GLP-1受体也有较强的激动活性，其双受体激动活性拟用于2型糖尿病（T2DM）的治疗。动物药效学实验结果表明：本发明单次给药后可显著降低db/db糖尿病小鼠随机血糖，促进胰岛素分泌，减少摄食量，并具有一定的降低体重作用，同等剂量下本发明药物组合物的作用效果，优于索马鲁肽。每3天一次长期连续给药，可剂量依赖性地降低db/db糖尿病小鼠血糖、体重和肝重；在连续给药试验中，可剂量依赖性地降低DIO小鼠体重，减少摄食量和20 降低肝重，还可明显降低DIO（Diet-Induced Obesity，饮食诱导肥胖）小鼠的血浆甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇水平，改善DIO小鼠的血脂代谢紊乱状态；同等剂量下降脂、降体重效果，优于索马鲁肽。由此可知，本发明的活性成分具有良好的降血糖效果，且能起到降脂、降体重的效果，具有较好的开发前景。

25 本发明中活性成分是一种多肽，是多个氨基酸以肽键连接在一起而形成的化合物。原料药破坏实验结果表明，在酸、碱、氧化和高温条件下均会发生明显降解；原料药影响因素实验结果表明，原料药在高温、光照条件下其聚合物均有增长。由于该活性成分的特殊性，导致了活性成分稳定性较差，在此情况下，获得一种稳定的、高品质的、能够产业化生产的GLP-1/GIP受体激动剂的药物组合物，

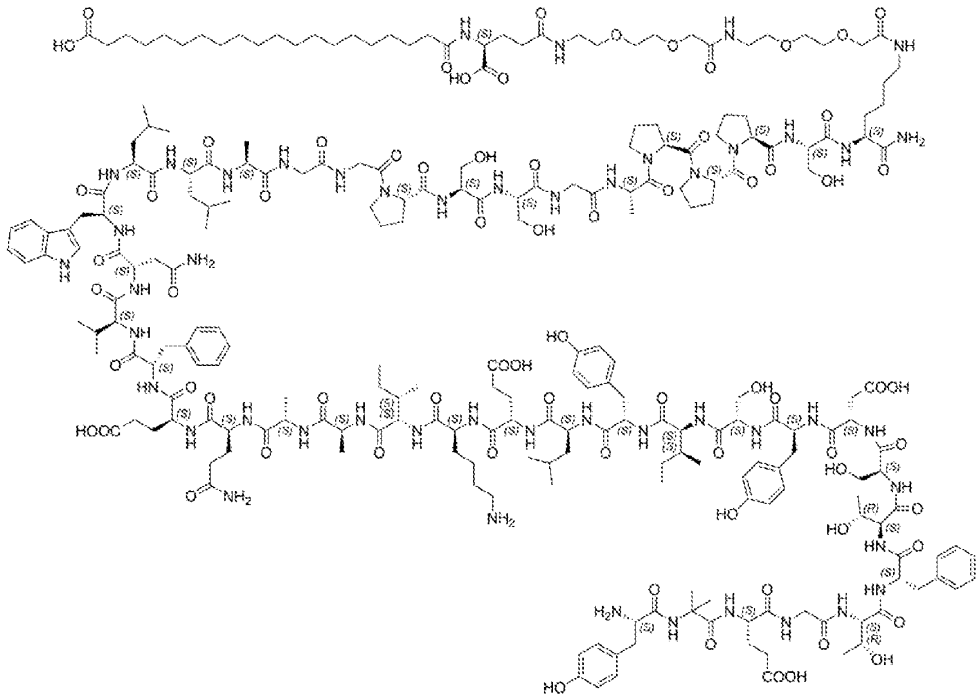
对于研究人员来说，依然是一个巨大的挑战。

发明内容

本发明的目的在于提供一种稳定的GIP/GLP-1双受体激动剂药物组合物。

5 本发明的目的是通过以下技术方案来实现：

本发明药物组合物包括活性成分、缓冲液、渗透压调节剂和pH调节剂，本发明活性成分的结构为：



10

该结构的氨基酸序列如下：

L-酪氨酰-异丁氨酰-L-谷氨酰-甘氨酰- L-苏氨酰-L-苯丙氨酰-L-苏氨酰-L-丝
氨酰-L-门冬氨酰-L-酪氨酰-L-丝氨酰-L-异亮氨酰-L-酪氨酰-L-亮氨酰-L-谷氨酰
-L-赖氨酰-L-异亮氨酰-L-丙氨酰-L-丙氨酰-L-谷氨酰胺酰-L-谷氨酰-L-苯丙氨酰
15 -L-缬氨酰-L-门冬酰胺酰-L-色氨酰-L-亮氨酰-L-亮氨酰-L-丙氨酰-甘氨酰-甘氨酰
-L-脯氨酰-L-丝氨酰-L-丝氨酰-甘氨酰-L-丙氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酰-L-
丝氨酰-{N6-[(22S)-10,19,24-三氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18,23-三氮杂-22,42-二羧
基-四十二烷酰基]}-L-赖氨酰胺。

优选地，GIP/GLP-1 双受体激动剂药物组合物为注射液，所述活性成分的浓度选自 0.5mg/mL 至 40mg/mL，优选 1mg/mL~30mg/mL，更优选 1mg/mL、2 mg/mL、5 mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、25 mg/mL 或 30 mg/mL。

优选地，所述注射液，其包含 0.05%~4.0% (W/V) 的活性成分，优选 0.1%~4.0% (W/V)，更优选 0.1%~3.0% (W/V)。

在本发明中，W/V 的单位为 g/mL。

优选地，所述缓冲液选自磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、枸橼酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、酒石酸盐缓冲液、Tris 缓冲液、组氨酸盐，优选枸橼酸盐缓冲液或磷酸盐缓冲液，更优选磷酸氢二钠。

10 优选地，所述注射液，其包含 0.05%~3.0% (W/V) 的缓冲液，优选 0.05%~2.0% (W/V)，更优选 0.05%~1.0% (W/V)。

优选地，所述渗透压调节剂选自甘露醇、乳糖、蔗糖、丙二醇、甘油的一种或多种，优选丙二醇或甘露醇。

15 优选的，所述注射液，其包含 0.05%~5.0% (W/V) 的渗透压调节剂，优选 1.0%~3.0% (W/V)，更优选 1.0%~2.0% (W/V)。

优选地，所述 pH 调节剂选自盐酸、氢氧化钠的一种或几种。

优选地，所述注射液，其包含 0.1%~3.0% (W/V) 的活性成分，0.05%~3.0% (W/V) 的缓冲液，0.5%~5.0% (W/V) 的渗透压调节剂，适量 pH 调节剂。

20 优选地，所述注射液包含 0.1%~3.0%(W/V)的活性成分，0.05%~2.0%(W/V)的缓冲液，1.0%~3.0% (W/V) 的渗透压调节剂，适量 pH 调节剂。

优选地，所述注射液包含 0.1%~3.0%(W/V)的活性成分，0.05%~1.0%(W/V)的缓冲液，1.0%~2.0% (W/V) 的渗透压调节剂，适量 pH 调节剂。

优选地，所述注射液包含 0.1%~3.0%(W/V)的活性成分，0.05%~0.1%(W/V)的缓冲液，1.0%~2.0% (W/V) 的渗透压调节剂，适量 pH 调节剂。

25 优选地，所述注射液包含 0.1%~3.0%(W/V)的活性成分，0.05%~1.0%(W/V)的磷酸氢二钠和/或氢氧化钠，1.0%~2.0% (W/V) 的丙二醇，适量 pH 调节剂。

任选地，所述注射液还包含防腐剂，所述防腐剂选自间甲酚、苯酚、苯甲醇、苯乙醇、对羟基苯甲酸酯，羟基苯甲酸酯、苄基醇、氯丁醇、苯氧乙醇、尼泊金甲酯等，优选间甲酚、苯酚或三氯叔丁醇。

任选地,所述注射液,其包含 0.01%~3%(W/V)的防腐剂,优选包含 0.05%~1.5%(W/V)的防腐剂,更优选包含 0.1%~1%(W/V)的防腐剂,进一步优选包含 0.1%~0.5%(W/V)的防腐剂。

5 优选地,所述注射液包含 0.1%~3.0%(W/V)的活性成分,0.05%~1.0%(W/V)的磷酸氢二钠和/或氢氧化钠,1.0%~2.0%(W/V)的丙二醇,0.05%~1.5%(W/V)的防腐剂,适量 pH 调节剂。

优选地,所述注射液包含 0.1%~3.0%(W/V)的活性成分,0.05%~1.0%(W/V)的磷酸氢二钠和/或氢氧化钠,1.0%~2.0%(W/V)的丙二醇,0.1%~1%(W/V)的防腐剂,适量 pH 调节剂。

10 优选地,所述注射液包含 0.1%~3.0%(W/V)的活性成分,0.05%~1.0%(W/V)的磷酸氢二钠和/或氢氧化钠,1.0%~2.0%(W/V)的丙二醇,0.1%~0.5%(W/V)的防腐剂,适量 pH 调节剂。

优选地,所述活性成分与缓冲液的重量比为 1:0.01~10,优选 1:0.02~1,更优选 1:0.02~0.5。

15 优选地,所述活性成分与渗透压调节剂的重量比为 1:0.1~20,优选 1:0.4~10。

优选地,缓冲液磷酸氢二钠与氢氧化钠的总量比 1:0~3.0,优选 1:0.10~2.5,更优选 1:0.13~1.5,进一步优选 1:0.13~1.2。

20 优选地,缓冲液与渗透压调节剂重量比为 1:5~80,优选 1:5~60,更优选 1:15~40,进一步优选 1:15~25。

优选地,所述药物组合物中的 pH 范围为 6.5 至 9.0,优选 7.0 至 8.5,更优选 7.0~8.0。

优选地,所述药物组合物剂量体积为 0.5ml~1ml。

25 本发明的又一目的在于提供制备所述药物组合物的方法,将缓冲液和渗透压调节剂溶于注射用水,将活性成分溶解至上述药液,搅拌溶解,加入 pH 调节剂,定容、过滤、分装。

优选地,将注射用水降温至 $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 。

优选地,制备药物组合物经无菌过滤、分装、封装。

优选地,灌装过程在氮气保护下完成。

优选地，所述的药物组合物，采用预灌封注射器进行分装。

优选地，所述的药物组合物，采用卡式瓶进行分装。

优选地，所述的药物组合物，采用西林瓶进行分装。

本发明的又一目的在于提供一种药物组合物在制备用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病、肥胖症、胰岛素抵抗或血脂代谢紊乱的药物中的用途，优选地，所述非胰岛素依赖性糖尿病为 II 型糖尿病。

本发明的药物组合物能与选自二甲双胍、噻唑烷二酮类、磺酰脲类、二肽基肽酶抑制剂和钠葡萄糖转运蛋白地一种或多种试剂地同时，分开或相继组合使用。

药物不同于其它化工产品，即使是极微量的杂质成分，也有可能给临床用药的安全性、有效性、质量可控性等方面带来风险。本发明通过对处方中组分和各组分比例的控制，无需添加其他辅料，即可得到稳定性好的药物组合物，有效的控制有关物质的含量，明显降低特定杂质的含量，极大降低了药物的毒性，并且药物长时间放置后特定杂质含量增长缓慢，提高药物的安全性。进一步的，通过氮气保护灌装，提高了制剂的稳定性。

15

具体实施方式

应该理解，本领域技术人员基于此处公开的内容，可以对本发明进行各种不偏离本发明精神和范围内的各种修改和改进。它们应当都落在本申请的权利要求定义的专利保护范围内。此外，应该理解，此处提供的实施例仅用于说明本发明的目的，而不应解释为本发明的限制。

20

实施例一、

成分	用量
活性成分	0.2g、1.0g、2.0g、3.0g、4.0g
磷酸氢二钠 ¹	0.071g
丙二醇	1.5g
氢氧化钠 ²	0.01g
氢氧化钠	适量
盐酸	适量
注射用水	加至 100ml

注 1：使用 5mM 磷酸氢二钠溶液。

注 2：使用 100g/L 氢氧化钠溶液。

注射用水降温至≤25℃加入备用。称取处方量的磷酸氢二钠 0.071g 溶于 90ml 注射用水中，搅拌溶解；然后加入 100g/L 氢氧化钠溶液 0.1ml，搅拌均匀（活性成分 0.2g 不加）；称取处方量的丙二醇 1.5g，搅拌均匀；称取处方量本发明活性成分，缓慢搅拌使之溶解，并用氢氧化钠或盐酸溶液调节药液 pH 至 7.5~8.0；采用注射用水将上述药液定容至 100ml，最后将药液用 0.22μm 的微孔滤膜过滤，分装至预灌封注射器瓶中，充氮气后压塞。将样品分别置 25℃±2℃/60%RH±5%RH 和 40℃条件下考察其稳定性，考察指标为外观、有关物质，结果见下表。

活性成分	条件	时间	外观	总杂（%）
0.2g	25℃±2℃/ 60%RH ±5%RH	0d	无色澄明液体	2.5
		6M	无色澄明液体	7.0
1.0g		0d	无色澄明液体	2.6
		6M	无色澄明液体	7.3
2.0g		0d	无色澄明液体	2.6
		6M	无色澄明液体	7.3
3.0g		0d	无色澄明液体	2.5
		6M	无色澄明液体	7.2
4.0g		0d	无色澄明液体	2.6
		6M	无色澄明液体	7.3
0.2g	40℃	0d	无色澄明液体	2.5
		14d	无色澄明液体	4.6
1.0g		0d	无色澄明液体	2.6
		14d	无色澄明液体	5.0
2.0g		0d	无色澄明液体	2.6
		14d	无色澄明液体	5.0
3.0g		0d	无色澄明液体	2.4
		14d	无色澄明液体	5.1
4.0g		0d	无色澄明液体	2.5
		14d	无色澄明液体	5.3

实施例二、

成分	用量
活性成分	2.0g

磷酸氢二钠 ¹	0.071g
氢氧化钠 ²	0.01g
丙二醇	1.5g
氢氧化钠	适量
盐酸	适量
注射用水	加至 100ml

注 1：使用 5mM 磷酸氢二钠溶液。

注 2：使用 100g/L 氢氧化钠溶液。

注射用水降温至≤25℃加入备用。称取处方量的磷酸氢二钠 0.071g 溶于 90ml 注射用水中，搅拌溶解；然后加入 100g/L 氢氧化钠溶液 0.1ml，搅拌均匀；称取处方量的丙二醇 1.5g，搅拌均匀；称取处方量本发明活性成分 2.0g，缓慢搅拌使之溶解，并用氢氧化钠或盐酸溶液分别调节药液 pH 至 6.5、7.0、7.5、7.8、8.0、8.5；采用注射用水将上述药液分别定容至 100ml，最后将药液用 0.22μm 的微孔滤膜过滤，分装至预灌封注射器瓶中，充氮气后压塞。将样品置 25℃±2℃/60%RH±5%RH 条件下考察其稳定性，考察指标为外观、有关物质，结果见下表。

pH	条件	时间	外观	总杂（%）
6.5	25℃±2℃/ 60%RH ±5%RH	0d	无色澄明液体	2.2
		1M	透明胶状析出	/
7.0		0d	无色澄明液体	2.2
		1M	无色澄明液体	2.5
7.5		0d	无色澄明液体	2.2
		1M	无色澄明液体	2.9
7.8		0d	无色澄明液体	2.2
		1M	无色澄明液体	3.0
8.0		0d	无色澄明液体	2.1
		1M	无色澄明液体	3.1
8.5		0d	无色澄明液体	2.1
		1M	无色澄明液体	3.6

10

实施例三、

成分	用量
----	----

活性成分	2.0g
磷酸氢二钠 ¹	0.071g
氢氧化钠 ²	处方量
丙二醇	1.5g
注射用水	加至 90ml

注 1：使用 5mM 磷酸氢二钠溶液。

注 2：使用 100g/L 氢氧化钠溶液。

注射用水降温至≤25℃加入备用。称取处方量的磷酸氢二钠 0.071g 溶于 90ml 注射用水中，搅拌溶解；然后加入处方量 100g/L 氢氧化钠溶液，搅拌均匀；称取处方量的丙二醇 1.5g，

5 搅拌均匀；测定溶液 pH 值，称取处方量本发明活性成分 2.0g，缓慢加入搅拌 45min 后，观察活性成分溶解现象并测定溶液 pH 值，将样品置 25℃±2℃/60%RH±5%RH、5℃±3℃、40℃、光照条件下考察其稳定性，并对其杂质组分进行分析研究，考察不同缓冲液浓度对杂质组分影响，为药物组合物筛选提供研究思路，研究结果见下表。

100g/L 氢氧化钠加入量	活性成分 加入前 pH	活性成分 加入后 pH	溶解现象	考察条件	时间	有关物质（%）		
						RRT1.06	RRT1.14	总杂
0.8ml	12.0	6.8	无色澄明液体，完全溶解	0d		0.20	0.02	2.1
				25℃±2℃/ 60%RH±5%RH	1M	0.24	0.28	4.4
				5±3℃	1M	0.25	0.30	4.5
				40℃	1M	0.31	0.58	6.7
				光照	15d	0.30	0.70	7.5
0.3ml	11.7	6.6	无色澄明液体，完全溶解	0d		0.18	0.02	2.0
				25℃±2℃/ 60%RH±5%RH	1M	0.23	0.25	4.3
				5±3℃	1M	0.22	0.35	4.3
				40℃	1M	0.29	0.59	6.6
				光照	15d	0.33	0.65	7.3
0.1ml	10.8	5.7	无色澄明液体，完全溶解	0d		0.20	未检出	2.0
				25℃±2℃/ 60%RH±5%RH	1M	0.22	0.25	4.3
				5±3℃	1M	0.22	0.35	4.2
				40℃	1M	0.28	0.55	6.5
				光照	15d	0.38	0.65	7.2

0.08ml	10.3	/	灰白色溶液， 未完全溶解	0d	0.23	0.45	9.0
--------	------	---	-----------------	----	------	------	-----

实施例四、

成分	用量
活性成分	2.0g
磷酸氢二钠	处方量
氢氧化钠 ¹	0.01g
丙二醇	1.5g
氢氧化钠	适量
盐酸	适量
注射用水	加至 100ml

注 1：使用 100g/L 氢氧化钠溶液。

5 注射用水降温至≤25℃加入备用。称取处方量的磷酸氢二钠溶于 90ml 注射用水中，搅拌溶解；然后加入 100g/L 氢氧化钠溶液 0.1ml，搅拌均匀；称取处方量的丙二醇 1.5g，搅拌均匀；称取处方量本发明活性成分 2.0g，缓慢搅拌使之溶解，并用氢氧化钠或盐酸溶液分别调节药液 pH 至 7.5~8.0；采用注射用水将上述药液定容至 100ml，最后将药液用 0.22μm 的微孔滤膜过滤，分装至预灌封注射剂瓶中，充氮气后压塞。将样品置 25℃±2℃/60%RH±5%RH 或 40℃条件下考察其稳定性，考察指标为外观、有关物质，结果见下表。

磷酸氢二钠浓度	条件	时间	外观	总杂（%）
4mM	25℃±2℃/ 60%RH ±5%RH	0d	无色澄明液体	2.7
		1M	无色澄明液体	3.8
5mM		0d	无色澄明液体	2.7
		1M	无色澄明液体	3.5
6mM		0d	无色澄明液体	2.7
		1M	无色澄明液体	3.6
7mM		0d	无色澄明液体	2.0
		1M	无色澄明液体	3.6
8mM		0d	无色澄明液体	2.1
		1M	无色澄明液体	3.6
11mM		0d	无色澄明液体	2.1

		1M	无色澄明液体	3.7
4mM	40℃	0d	无色澄明液体	2.7
		14d	无色澄明液体	4.1
5mM		0d	无色澄明液体	2.7
		14d	无色澄明液体	3.8
6mM		0d	无色澄明液体	2.7
		14d	无色澄明液体	4.1
7mM		0d	无色澄明液体	2.0
		1M	无色澄明液体	4.4
8mM		0d	无色澄明液体	2.1
		1M	无色澄明液体	4.3
11mM		0d	无色澄明液体	2.1
		14d	无色澄明液体	4.5

实施例五、

成分	用量
活性成分	2.0g
磷酸氢二钠 ¹	0.071g
氢氧化钠 ²	0.01g
渗透压调节剂	处方量
氢氧化钠	适量
盐酸	适量
注射用水	加至 100ml

注 1：使用 5mM 磷酸氢二钠溶液。

注 2：使用 100g/L 氢氧化钠溶液。

- 5
- 注射用水降温至≤25℃加入备用。称取处方量的磷酸氢二钠 0.071g 溶于 90ml 注射用水中，搅拌溶解；然后加入 100g/L 氢氧化钠溶液 0.1ml，搅拌均匀；称取处方量的渗透压调节剂，搅拌均匀；称取处方量本发明活性成分 2.0g，缓慢搅拌使之溶解，并用氢氧化钠或盐酸溶液分别调节药液 pH 至 7.5~8.0；采用注射用水将上述药液定容至 100ml，最后将药液用 0.22μm 的微孔滤膜过滤，分装至预灌封注射剂瓶中，充氮气后压塞。将样品置 25℃±2℃
- 10
- /60%RH±5%RH 条件下考察其稳定性，考察指标为外观、有关物质，结果见下表。

渗透压调节剂	条件	时间	外观	总杂（%）
--------	----	----	----	-------

丙二醇 1.5g	25℃±2℃/ 60%RH±5%RH	0d	无色澄明液体	2.6
		1M	无色澄明液体	3.4
甘露醇 4.64g		0d	无色澄明液体	2.7
		1M	无色澄明液体	3.7
甘油 3.6g		0d	无色澄明液体	4.2
		1M	无色澄明液体	5.8
乳糖 9.5g		0d	无色澄明液体	4.4
		1M	无色澄明液体	5.6
蔗糖 9.0g		0d	无色澄明液体	4.2
		1M	无色澄明液体	5.8

实施例六、

成分	用量
活性成分	2.0g
磷酸氢二钠	处方量
氢氧化钠 ¹	0.01g
丙二醇	处方量
氢氧化钠	适量
盐酸	适量
注射用水	加至 100ml

注 1：使用 100g/L 氢氧化钠溶液。

注射用水降温至≤25℃加入备用。称取处方量的磷酸氢二钠溶于 90ml 注射用水中，搅拌均匀；然后加入 100g/L 氢氧化钠溶液 0.1ml，搅拌均匀；称取处方量的丙二醇，搅拌均匀；

- 5 称取处方量本发明活性成分 2.0g，缓慢搅拌使之溶解，并用氢氧化钠或盐酸溶液分别调节药液 pH 至 7.5~8.0；采用注射用水将上述药液定容至 100ml，最后将药液用 0.22μm 的微孔滤膜过滤，分装至预灌封注射剂中加塞。将样品置 25℃±2℃/60%RH±5%RH、5℃±3℃、40℃、光照、低温循环条件下考察其稳定性，考察指标为外观、有关物质，结果见下表。

磷酸氢二钠：丙 二醇（W/V%）	条件		外观	总杂（%）
1:15	0d		无色澄明液体	2.1
	25℃±2℃ /60%RH±5%RH	1M	无色澄明液体	4.4
	5℃±3℃	1M	无色澄明液体	4.2

磷酸氢二钠：丙二醇（W/V%）	条件		外观	总杂（%）
	40℃	7d	无色澄明液体	4.5
	光照	15d	无色澄明液体	5.4
	低温循环	2 次	无色澄明液体	4.3
1:20	0d		无色澄明液体	2.0
	25℃±2℃ /60%RH±5%RH	1M	无色澄明液体	4.3
	5℃±3℃	1M	无色澄明液体	4.2
	40℃	7d	无色澄明液体	4.7
	光照	15d	无色澄明液体	5.5
	低温循环	3 次	无色澄明液体	4.5
1:25	0d		无色澄明液体	2.0
	25℃±2℃ /60%RH±5%RH	1M	无色澄明液体	4.0
	5℃±3℃	1M	无色澄明液体	4.2
	40℃	7d	无色澄明液体	4.8
	光照	15d	无色澄明液体	5.6
	低温循环	3 次	无色澄明液体	4.6
1:40	0d		无色澄明液体	2.0
	25℃±2℃ /60%RH±5%RH	1M	无色澄明液体	4.0
	5℃±3℃	1M	无色澄明液体	4.4
	40℃	7d	无色澄明液体	4.7
	光照	15d	无色澄明液体	5.5
	低温循环	3 次	无色澄明液体	4.7
1:80	0d		无色澄明液体	
	25℃±2℃ /60%RH±5%RH	1M	白色凝胶状析出	未检测
	5℃±3℃	1M	白色凝胶状析出	未检测
	40℃	7d	无色澄明液体	5.9
	光照	15d	无色澄明液体	7.0
	低温循环	3 次	无色澄明液体	5.8

试验例一溶血试验

1、受试物：

供试品：实施例 1 制备的注射液（活性成分 2.0g）；

1.2 溶媒：氯化钠注射液。

2、实验方法：

5 将不同容量（0.5~0.1 mL）的供试品和不同容量的（2.0~2.4 mL）的氯化钠注射液分别加入到已有 2.5 mL 2 %兔红细胞混悬液的玻璃试管中，同时以氯化钠注射液和灭菌注射用水分别作为阴性对照品和阳性对照品，每个试管的总体积为 5.0 mL，置于电热恒温箱（设定温度为 37℃）中温育 3 小时，观察红细胞的溶解和凝聚情况。

含有 0.5~0.1 mL 供试品和阴性对照品试管中，可见红细胞沉于管底，上层溶液无色澄
10 明，振摇后管底的红细胞均匀分散，无溶血和无凝聚；灭菌注射用水阳性对照管可见部分红细胞沉于管底，上层溶液呈澄明红色，振摇后管底的红细胞均匀分散，部分溶血，无凝聚。

该试验条件下，标识浓度为 20 mg/mL 的本发明药物组合物注射液在 0.1~0.5 mL 的试验体系中未见兔红细胞溶血，不引起红细胞凝聚。

15 试验例二、皮下刺激性研究

1、受试物：

供试品：实施例 1 制备的注射液（活性成分 2.0g）；

2、实验方法：

试验选用新西兰兔，采用自体左右侧自身对照法，共 4 次皮下注射给予新西兰兔后给药
20 局部皮下产生的刺激反应情况试验期间，所有动物给药局部观察均未见本发明药物组合物注射液相关的异常。

试验例三、2 型糖尿病 db/db 小鼠单次皮下注射本申请药物组合物后的治疗作用研究

1、受试物：

25 供试品：实施例 1 制备的注射液（活性成分 2.0g）；

2、实验方法

单次给药后对 2 型糖尿病 db/db 小鼠血糖、血清胰岛素水平、体重及摄食量的影响，同时观察单次给药后的药效维持时间。实验结果表明，本药物组合物在 1、3、10 nmol/kg 剂量下，单次皮下注射后可明显降低 db/db 小鼠的随机血糖，并呈现良好的量效关系，剂量为
30 3 nmol/kg 时即可表现出明显的降低随机血糖作用。本药物组合物单次皮下注射后的降血糖

作用维持时间与剂量相关，1 nmol/kg 降随机血糖作用可维持 1 天，3 nmol/kg 和 10 nmol/kg 可维持 2-3 天。

本发明药物组合物单次给药后对 db/db 小鼠随机血糖下降率的影响

组别	Vehicle		本发明药物组合物	
剂量(nmol/kg)	-	1	3	10
时间	血糖下降率（Mean）			
给药前	-	-	-	-
1 h	5.30	12.27	35.84***	38.65***
2 h	-12.99	6.57	27.78**	39.07***
4 h	5.53	10.00	27.24	43.05***
6 h	-12.54	23.30*	33.84**	43.32***
8 h	10.19	26.40	28.30	51.93***
24 h	-13.98	-2.62	19.21**	26.70***
32 h	-18.47	-8.84	21.55***	36.97***
48 h	4.73	1.89	12.84	23.67
72 h	10.57	-7.02	2.00	9.05
96 h	4.96	-14.42	4.92	-6.30
120 h	-0.19	-22.01	9.46	1.25
144 h	-18.18	-38.41	-3.38	2.58

组间血糖下降率用 Two-way ANOVA 中 Dunnett’s multiple comparisons test 进行差异分析。

5 与溶媒组相比，**p*<0.05, ***p*<0.01, ****p*<0.001

此外,采用 Mouse Insulin ELISA Kit 测定各组 db/db 小鼠给药后 2 h 时血清胰岛素含量。结果显示，db/db 小鼠单次皮下注射 1、3、10 nmol/kg 的本药物组合物后，与溶媒组相比，各剂量组小鼠血清胰岛素水平均显著升高，并呈现良好的量效关系；同时，血清胰岛素的升高与血糖下降也呈正相关性。

10 本发明药物组合物 4 单次给药 2 小时后对 db/db 小鼠血清胰岛素的影响

组别	动物数	胰岛素（μIU/mL）	增加率（%）
溶媒组	16	1,838.86 ± 359.90	0.00
本发明药物组合物, 1 nmol/kg	16	5,170.54 ± 1,103.22*	181.18
本发明药物组合物, 3 nmol/kg	16	7,131.29 ± 1,178.14**	287.81
本发明药物组合物, 10 nmol/kg	16	8,093.32 ± 1,490.42***	340.13

组间血清胰岛素用 One-way ANOVA 中 Fisher’s LSD test 进行差异分析。与溶媒组相比，**p*<0.05, ***p*<0.01, ****p*<0.001

试验例四、2 型糖尿病 db/db 小鼠长期皮下注射本申请药物组合物后的治疗作用研究

15 1、受试物：

供试品：实施例 1 制备的注射液（活性成分 2.0g）；

2、实验方法：

2 型糖尿病 db/db 小鼠每 3 天一次连续给药连续 9 次, 试验结束后(d26), 1、3、10 nmol/kg 组 db/db 小鼠的肝脏重量分别为 2.313 ± 0.113 g、 2.267 ± 0.108 g 和 1.993 ± 0.104 g, 与 Vehicle 组相比均显着降低($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.001$); 胰腺重量与 Vehicle 组相比无统计学差异($p > 0.05$)。

- 5 综上所述, 本药物组合物每 3 天一次长期连续多次给药, 可剂量依赖性地降低 2 型糖尿病 db/db 小鼠体重和降低肝重; 剂量为 3 和 10 nmol/kg 时降随机血糖作用较为明显。

试验例五、食蟹猴单次皮下或静脉注射本申请药物组合物的药代动力学研究

1、受试物:

- 10 实施例 3 制备的注射液;

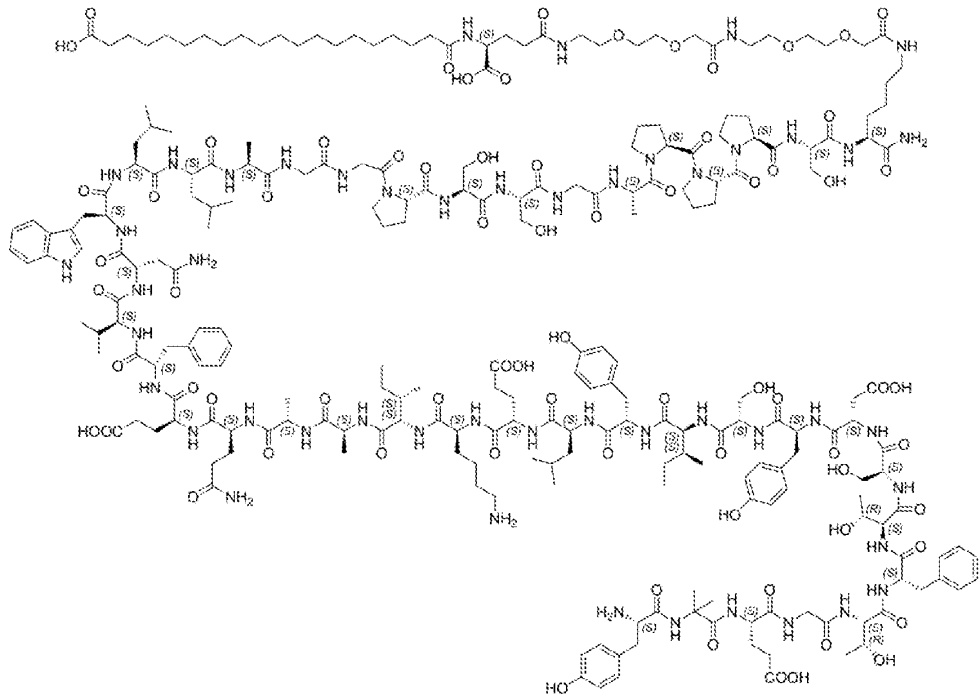
2、实验方法:

静脉组、皮下注射低、中和高剂量组 4 组, 各组给药剂量分别为 0.1、0.03、0.1、0.3 mg/kg, 均为单次给药。

- 15 静脉注射给药后, 本发明药物在食蟹猴体内消除半衰期 $t_{1/2}$ 在 50.7~51.5 h 之间, 消除缓慢; 清除率 CL 在 0.89~0.93 mL/h/kg 之间, 为低清除; 表观分布容积 Vd 在 66.0~68.1 mL/kg 之间, 主要分布在血浆中; 单次皮下注射给药后, 本发明药物在食蟹猴体内的血浆浓度达峰时间 T_{max} 为 13.3-18.0 h; 血浆消除半衰期 $T_{1/2}$ 在 48.9~65.4 h 之间, 消除缓慢; 本发明药物在不同性别动物体内的暴露量 (AUC_{last}) 无统计学差异 ($P > 0.05$)。在 0.02~0.2 mg/kg 剂量范围内, 动物血浆中本药物组合物的暴露量 (AUC_{last}) 随剂量增加而增大, 且暴露量增加比例接近剂量增加比例。
- 20

权利要求书

1、一种稳定的GIP/GLP-1双受体激动剂的药物组合物，其特征在于，包括活性成分、缓冲液、渗透压调节剂和pH调节剂，所述活性成分的结构为：



5

2、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为注射液，所述活性成分的浓度选自0.5mg/mL至40mg/mL，优选1mg/mL~30mg/mL。

3、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，包含0.05%~4.0%(W/V)的活性成分，优选0.1%~3.0%(W/V)。

4、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述缓冲液选自磷酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液、枸橼酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、酒石酸盐缓冲液、Tris缓冲液、组氨酸盐，优选枸橼酸盐缓冲液或磷酸盐缓冲液，更优选磷酸氢二钠。

5、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，包含0.05%~3.0%(W/V)的缓冲液，优选0.05%~2.0%(W/V)，更优选0.05%~1.0%(W/V)。

6、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述渗透压调节剂选自甘露醇、乳糖、蔗糖、丙二醇、甘油的一种或多种，优选丙二醇或甘露醇。

7、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述注射液，其包含0.05%~5.0% (W/V) 的渗透压调节剂，优选1.0%~3.0% (W/V)，更优选1.0%~2.0% (W/V)。

8、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，所述pH调节剂选自5 盐酸、氢氧化钠的一种或几种。

9、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，包含0.1%~3.0% (W/V) 的活性成分，0.05%~3.0% (W/V) 的缓冲液，0.5%~5.0% (W/V) 的渗透压调节剂，适量pH调节剂；

10 优选地，包含0.1%~3.0% (W/V) 的活性成分，0.05%~2.0% (W/V) 的缓冲液，1.0%~3.0% (W/V) 的渗透压调节剂，适量pH调节剂；

更优选地，包含0.1%~3.0% (W/V) 的活性成分，0.05%~1.0% (W/V) 的缓冲液，1.0%~2.0% (W/V) 的渗透压调节剂，适量pH调节剂；

进一步优选地，包含0.1%~3.0% (W/V) 的活性成分，0.05%~1.0% (W/V) 的磷酸氢二钠和/或氢氧化钠，1.0%~2.0% (W/V) 的丙二醇，适量pH调节剂。

15 10、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，活性成分与缓冲液的重量比为1:0.01~10，优选1:0.02~1，更优选1:0.02~0.5。

11、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，活性成分与渗透压调节剂的重量比为1:0.1~20，优选1:0.4~10。

12、根据权利要求9所述的药物组合物，其特征在于，缓冲液包含磷酸氢二20 钠与氢氧化钠，磷酸氢二钠与氢氧化钠的重量比为1:0~3.0，优选1:0.10~2.5，更优选1:0.13~1.5，进一步优选1:0.13~1.2。

13、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，缓冲液与渗透压调节剂重量比为1:5~80，优选1:5~60，更优选1:15~40，进一步优选1:15~25。

14、根据权利要求1所述的药物组合物，其特征在于，药物组合物中的pH25 范围为6.5至9.0，优选7.0至8.5，更优选7.0~8.0。

15、根据权利要求1~14所述的药物组合物，其特征在于，还包含防腐剂，所述防腐剂选自间甲酚、苯酚、苯甲醇、苯乙醇、对羟基苯甲酸酯，羟基苯甲酸酯、苄基醇、氯丁醇、苯氧乙醇和尼泊金甲酯中的一种或几种。

16、制备权利要求1~15所述的药物组合物的方法，其特征在于，将缓冲液

和渗透压调节剂溶于注射用水，将活性成分溶解至上述药液，搅拌溶解，加入 pH 调节剂，定容、过滤、分装。

- 17、根据权利要求 1~15 所述的药物组合物在制备用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病、肥胖症、胰岛素抵抗或血脂代谢紊乱的药物中的
- 5 应用，优选地，所述非胰岛素依赖性糖尿病为 II 型糖尿病。