



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118103391 A

(43) 申请公布日 2024.05.28

(21) 申请号 202280069025.X

(22) 申请日 2022.11.11

(66) 本国优先权数据

202111341752.0 2021.11.12 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/131375 2022.11.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/083301 ZH 2023.05.19

(71) 申请人 福建盛迪医药有限公司

地址 361026 福建省厦门市海沧区翁角路
308号

申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

(72) 发明人 李振斌 陈菁 曹雪腾 刘凯

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

专利代理师 程伟

(51) Int.Cl.

C07K 14/605 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(54) 发明名称

GLP-1受体和GIP受体双重激动剂的药物组合物及其用途

(57) 摘要

提供了GLP-1受体和GIP受体双重激动剂的药物组合物及其用途。具体地,该药物组合物包含通式(I)所示的GLP-1类似物和缓冲剂,例如磷酸盐缓冲剂;所述组合物还可以包含渗透压调节剂,例如丙二醇、氯化钠或甘露醇。该药物组合物具有良好生物学活性和稳定性。通式(I)为: $R_1-X_1-X_2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X_{10}-Ser-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-X_{20}-Glu-Phe-X_{23}-X_{24}-Trp-Leu-X_{27}-X_{28}-X_{29}-X_{30}-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R_2$ 。

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年5月19日 (19.05.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/083301 A1

(51) 国际专利分类号:

C07K 14/605 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/131375

(22) 国际申请日: 2022年11月11日 (11.11.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111341752.0 2021年11月12日 (12.11.2021) CN

(71) 申请人: 福建盛迪医药有限公司(FUJIAN SHENGDI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国福建省厦门市海沧区翁角路308号, Fujian 361026 (CN)。 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 李振斌(LI, Zhenbin); 中国福建省厦门市海沧区翁角路308号, Fujian 361026 (CN)。 陈菁(CHEN, Jing); 中国福建省厦门市海沧区翁角路308号, Fujian 361026 (CN)。 曹雪腾(CAO, Xueting); 中国福建省厦门市海沧区翁角路308号, Fujian 361026 (CN)。 刘凯(LIU, Kai); 中国福建省厦门市海沧区翁角路308号, Fujian 361026 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层程伟(David W. Cheng), Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF GLP-1 RECEPTOR AND GIP RECEPTOR DUAL AGONIST, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: GLP-1受体和GIP受体双重激动剂的药物组合物及其用途

(57) Abstract: Provided are a pharmaceutical composition of a GLP-1 receptor and a GIP receptor dual agonist, and a use thereof. Specifically, the pharmaceutical composition comprises a GLP-1 analogue as shown in general formula (I), and a buffer such as a phosphate buffer; the composition may further comprise an osmoregulator such as propylene glycol, sodium chloride or mannitol. The pharmaceutical composition has good biological activity and stability. The general formula (I) is: R_{1-X} 1-X 2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-X₁₅-X₁₆-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-X₂₃-X₂₄-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-X₃₀-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂.

(57) 摘要: 提供了GLP-1受体和GIP受体双重激动剂的药物组合物及其用途。具体地, 该药物组合物包含通式(I)所示的GLP-1类似物和缓冲剂, 例如磷酸盐缓冲剂; 所述组合物还可以包含渗透压调节剂, 例如丙二醇、氯化钠或甘露醇。该药物组合物具有良好生物学活性和稳定性。通式(I)为: R_{1-X} 1-X 2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-X₁₅-X₁₆-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-X₂₃-X₂₄-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-X₃₀-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂。

WO 2023/083301 A1

GLP-1 受体和 GIP 受体双重激动剂的药物组合物及其用途

技术领域

本公开涉及药物制剂领域，具体涉及一种包含 GLP-1 受体和 GIP 受体双重激动剂的药物组合物及其医药用途。

背景技术

目前已有较多 GLP-1 类药物上市，主要用于治疗 T2DM，例如 liraglutide、semaglutide 和 dulaglutide 等，其中 liraglutide 还作为减肥药物在 FDA 获批上市。在生理环境下，活性 GLP-1 由 30 个氨基酸组成，在餐后由肠道 L 细胞中经 PC1/3 酶对胰高血糖素原进行剪切而分泌。在 T2DM 患者中，餐后 GLP-1 的分泌会被显著抑制，但患者的 GLP-1R 对于药理浓度下的 GLP-1 的响应与正常人无明显差别，更加证明了该靶点较大的治疗潜力。尽管 GLP-1R 激动剂在降糖和减重等治疗效果方面优势显著，但由于其对中枢和胃部的作用会引起恶心和呕吐，即会出现剂量相关性的胃肠道不良反应的发生。限制了 GLP-1 类药物的治疗剂量，无法通过继续增加剂量而达到更显著的降糖、减重以及其他的治疗效果，需要补充其他治疗方案以增强治疗效果或降低 GLP-1 类药物的不良反应发生率。

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) 也属于肠促胰岛素，活性 GIP 含有 42 个氨基酸，在肠内分泌 K 细胞中经 PC1/3 酶剪切 GIP 前体而来，可同时发挥对神经系统和内分泌系统的综合调节作用，进而起到改善代谢的作用。GLP-1 可通过直接影响中枢、胰腺、胃部以及间接作用于肝脏起效，再叠加对脂肪和肌肉组织起效的活性成分，起到综合改善代谢的效果。研究表明，在非胰岛素依赖性糖尿病患者体内，GIP 多肽的肠促胰岛素功能大大降低，从而导致患者缺乏或丧失了肠促胰岛素效应。研究表明，在血糖水平恢复正常时，这些糖尿病患者所产生的 GIP 多肽的抑制性会大大减弱。

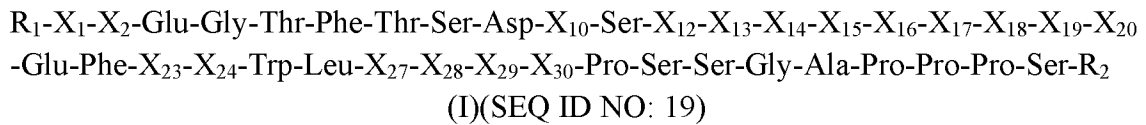
因此，临床上需要一种利用 GIP 多肽治疗非胰岛素依赖性糖尿病的方法和一种临床上有效的降糖药联合，来恢复非胰岛素依赖性糖尿病患者对 GIP 多肽的耐受性，并进一步结合 GIP 多肽的肠促胰岛素功效从而得到更强的临床上的降糖效果。

PCT/CN2021/096568 提供了一种对人类 GIP 受体具有激动剂活性的 GLP-1 类似物的衍生物，其对人类 GLP-1 受体和人类 GIP 受体具有双重激动剂作用；与本领域内已知的 GLP-1 受体激动剂相比，具有更强的降低血糖和减轻体重的疗效，具有极高的血浆稳定性，并具有在人受试者上一周一次皮下注射给药的药代动力学特征。然而，化学修饰的多肽药物结构复杂，容易降解、聚合或发生不希望发生的化学修饰等而变得不稳定，为了使其适合于给药，并且在储存及随后使用过程中能保持稳定，发挥更好的治疗效果，化学修饰的多肽药物的稳定制剂研究显得尤为重要。

发明内容

本公开提供了一种药物组合物，其包含：

(a)通式(I)所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐



其中：

R_1 是氢(H)、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基、pGlu 或不存在；

R_2 是-NH₂、-OH 或不存在；

X_1 、 X_2 、 X_{10} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} 、 X_{17} 、 X_{18} 、 X_{19} 、 X_{20} 、 X_{23} 、 X_{24} 、 X_{27} 、 X_{28} 、 X_{29} 和 X_{30} 独立的选自任意天然的氨基酸残基、非天然氨基酸残基或由天然的氨基酸残基和/或非天然氨基酸残基组成的肽段；和

选自(b)缓冲剂、(c)渗透压调节剂、(d)pH 调节剂、(e)抑菌剂中的至少一种。

在一些实施方案中，药物组合物包含通式(I)所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐和缓冲剂。

在一些实施方案中，缓冲剂选自醋酸盐缓冲剂、组氨酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、琥珀酸盐缓冲剂和枸橼酸缓冲剂中的一种或多种。

在一些实施方案中，缓冲剂为磷酸盐缓冲剂，例如磷酸氢二钠。

在一些实施方案中， X_1 为 Tyr 或 His； X_2 为 Aib 或 D-Ala； X_{10} 为 Val 或 Tyr； X_{12} 为 Ser 或 Ile； X_{13} 为 Tyr 或 Ala； X_{14} 为 Leu 或 Nle； X_{15} 为 Asp 或 Glu； X_{16} 为 Arg、Glu、Gly、Lys 或 Aib； X_{17} 为 Glu、Ile 或 Gln； X_{18} 为 Ala、Aib 或 His； X_{19} 为 Ala、Aib 或 Gln； X_{20} 为 Gln、Glu、Lys； X_{23} 为 Ile 或 Val； X_{24} 为 Ala、Asn 或 Gln； X_{27} 为 Val 或 Leu； X_{28} 为 Arg 或 Ala； X_{29} 为 Gly 或 Gln； X_{30} 为 Gly、Lys。

在一些实施方案中，其中 X_1 为 Tyr 或 His； X_2 为 Aib 或 D-Ala； X_{10} 为 Val 或 Tyr 或 Y1； X_{12} 为 Ser 或 Ile 或 Y1； X_{13} 为 Tyr 或 Ala 或 Y1； X_{14} 为 Leu 或 Nle 或 Y1； X_{15} 为 Asp 或 Glu； X_{16} 为 Arg、Glu、Gly、Lys 或 Aib 或 Y1； X_{17} 为 Glu、Ile 或 Gln 或 Y1； X_{18} 为 Ala、Aib 或 His； X_{19} 为 Ala、Aib 或 Gln； X_{20} 为 Gln、Glu、Lys； X_{23} 为 Ile 或 Val； X_{24} 为 Ala、Asn 或 Gln； X_{27} 为 Val 或 Leu； X_{28} 为 Arg 或 Ala； X_{29} 为 Gly 或 Gln； X_{30} 为 Gly、Lys；Y1 是经取代的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基，例如在 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基的侧链上带有修饰基团。

在一些实施方案中，Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基，所述取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构；其中：a 为 1-3 的整数(可以提及 1、2、3)；b 为 1 或 2；c 为 10-30 的整数(可以提及 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30)。

在一些实施方案中，其中， X_1 为 Tyr； X_2 为 Aib； X_{10} 为 Tyr； X_{12} 为 Ile； X_{13} 为 Tyr； X_{14} 为 Y1； X_{15} 为 Asp 或 Glu； X_{16} 为 Arg 或 Lys； X_{17} 为 Ile； X_{18} 为 Ala； X_{19} 为 Ala； X_{20} 为 Gln； X_{23} 为 Ile 或 Val； X_{24} 为 Asn； X_{27} 为 Ile 或 Leu； X_{28} 为 Ala； X_{29} 为 Gly； X_{30} 为 Gly；Y1 是其中侧链与具有式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO-(CH}_2)_c\text{-COOH}$ 之取代基连接的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基；

a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, 其中, X₁ 为 Tyr; X₂ 为 Aib; X₁₀ 为 Tyr; X₁₂ 为 Ile; X₁₃ 为 Tyr; X₁₄ 为 Y1; X₁₅ 为 Asp 或 Glu; X₁₆ 为 Lys; X₁₇ 为 Ile; X₁₈ 为 Ala; X₁₉ 为 Ala; X₂₀ 为 Gln; X₂₃ 为 Val; X₂₄ 为 Asn; X₂₇ 为 Leu; X₂₈ 为 Ala; X₂₉ 为 Gly; X₃₀ 为 Gly; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基是式 {[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH 所示结构; a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, X₁ 为 Tyr; X₂ 为 Aib 或 D-Ala; X₁₀ 为 Y1; X₁₂ 为 Ile; X₁₃ 为 Tyr; X₁₄ 为 Leu 或 Nle; X₁₅ 为 Glu; X₁₆ 为 Arg 或 Lys; X₁₇ 为 Ile; X₁₈ 为 Ala; X₁₉ 为 Ala; X₂₀ 为 Gln 或 Lys; X₂₃ 为 Ile 或 Val; X₂₄ 为 Asn 或 Gln; X₂₇ 为 Ile 或 Leu; X₂₈ 为 Ala; X₂₉ 为 Gly; X₃₀ 为 Gly; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基是式 {[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH 所示结构; 其中: a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, X₁ 为 Tyr; X₂ 为 Aib 或 D-Ala; X₁₀ 为 Tyr; X₁₂ 为 Y1; X₁₃ 为 Tyr; X₁₄ 为 Leu 或 Nle; X₁₅ 为 Glu; X₁₆ 为 Arg 或 Lys; X₁₇ 为 Ile; X₁₈ 为 Ala; X₁₉ 为 Ala; X₂₀ 为 Gln 或 Lys; X₂₃ 为 Ile 或 Val; X₂₄ 为 Asn 或 Gln; X₂₇ 为 Ile 或 Leu; X₂₈ 为 Ala; X₂₉ 为 Gly; X₃₀ 为 Gly; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基是式 {[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH 所示结构; 其中: a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, X₁ 为 Tyr; X₂ 为 Aib 或 D-Ala; X₁₀ 为 Tyr; X₁₂ 为 Ile; X₁₃ 为 Y1; X₁₄ 为 Leu 或 Nle; X₁₅ 为 Glu; X₁₆ 为 Arg 或 Lys; X₁₇ 为 Ile; X₁₈ 为 Ala; X₁₉ 为 Ala; X₂₀ 为 Gln 或 Lys; X₂₃ 为 Ile 或 Val; X₂₄ 为 Asn 或 Gln; X₂₇ 为 Ile 或 Leu; X₂₈ 为 Ala; X₂₉ 为 Gly; X₃₀ 为 Gly; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基是式 {[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH 所示结构; 其中: a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, X₁ 为 Tyr; X₂ 为 Aib 或 D-Ala; X₁₀ 为 Tyr; X₁₂ 为 Ile; X₁₃ 为 Tyr; X₁₄ 为 Y1; X₁₅ 为 Glu; X₁₆ 为 Arg 或 Lys; X₁₇ 为 Ile; X₁₈ 为 Ala; X₁₉ 为 Ala; X₂₀ 为 Gln 或 Lys; X₂₃ 为 Ile 或 Val; X₂₄ 为 Asn 或 Gln; X₂₇ 为 Ile 或 Leu; X₂₈ 为 Ala; X₂₉ 为 Gly; X₃₀ 为 Gly; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基是式 {[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH 所示结构; 其中: a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, X₁ 为 Tyr; X₂ 为 Aib; X₁₀ 为 Tyr; X₁₂ 为 Ile; X₁₃ 为 Tyr; X₁₄ 为 Y1; X₁₅ 为 Glu; X₁₆ 为 Arg 或 Lys; X₁₇ 为 Ile; X₁₈ 为 Ala; X₁₉ 为 Ala; X₂₀ 为 Gln; X₂₃ 为 Ile 或 Val; X₂₄ 为 Asn; X₂₇ 为 Ile 或 Leu; X₂₈ 为 Ala; X₂₉ 为 Gly; X₃₀ 为 Gly; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述

取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构; a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, X_1 为 Tyr; X_2 为 Aib 或 D-Ala; X_{10} 为 Tyr; X_{12} 为 Ile; X_{13} 为 Tyr; X_{14} 为 Leu 或 Nle; X_{15} 为 Glu; X_{16} 为 Y1; X_{17} 为 Ile; X_{18} 为 Ala; X_{19} 为 Ala; X_{20} 为 Gln 或 Lys; X_{23} 为 Ile 或 Val; X_{24} 为 Asn 或 Gln; X_{27} 为 Ile 或 Leu; X_{28} 为 Ala; X_{29} 为 Gly; X_{30} 为 Gly; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构; 其中: a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, X_1 为 Tyr; X_2 为 Aib 或 D-Ala; X_{10} 为 Tyr; X_{12} 为 Ile; X_{13} 为 Tyr; X_{14} 为 Leu 或 Nle; X_{15} 为 Glu; X_{16} 为 Arg 或 Lys; X_{17} 为 Y1; X_{18} 为 Ala; X_{19} 为 Ala; X_{20} 为 Gln 或 Lys; X_{23} 为 Ile 或 Val; X_{24} 为 Asn 或 Gln; X_{27} 为 Ile 或 Leu; X_{28} 为 Ala; X_{29} 为 Gly; X_{30} 为 Gly; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构; 其中: a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, X_{10} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{16} 和 X_{17} 各自独立的选自 Y1; 其中, Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构; a 为 1-3 的整数; b 为 1 或 2; c 为 10-30 的整数。

在一些实施方案中, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16-20 的整数(例如 c 为 16、17、18、19、20)。

在一些实施方案中, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16、18 或 20。

在一些实施方案中, X_{10} 为 Y1; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys, 所述取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构; a 为 2; b 为 1 或 2; c 为 16 或 18。

在一些实施方案中, X_{12} 为 Y1; Y1 在侧链上带有取代基的 Lys, 所述取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构; a 为 2; b 为 1 或 2; c 为 16 或 18。

在一些实施方案中, X_{13} 为 Y1; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys, 所述取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构; a 为 2; b 为 1 或 2; c 为 16 或 18。

在一些实施方案中, X_{14} 为 Y1; Y1 在侧链上带有取代基的 Lys, 所述取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构; a 为 2; b 为 1 或 2; c 为 16 或 18。

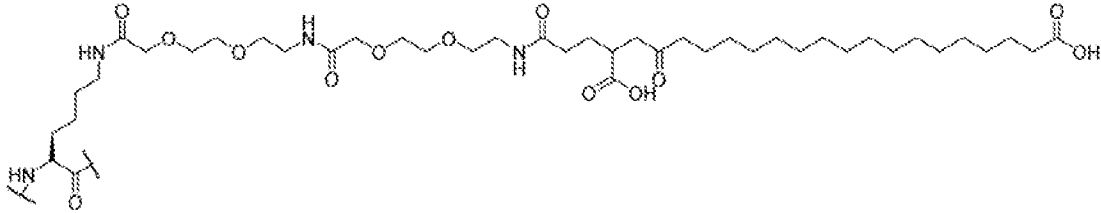
在一些实施方案中, X_{16} 为 Y1; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys, 所述取代基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-}(y\text{-Glu})_b\text{-CO}\text{-}(\text{CH}_2)_c\text{-COOH}$ 所示结构; a 为 2; b 为 1 或 2; c 为 16 或 18。

在一些实施方案中, X_{17} 为 Y1; Y1 是在侧链上带有取代基的 Lys, 所述取代

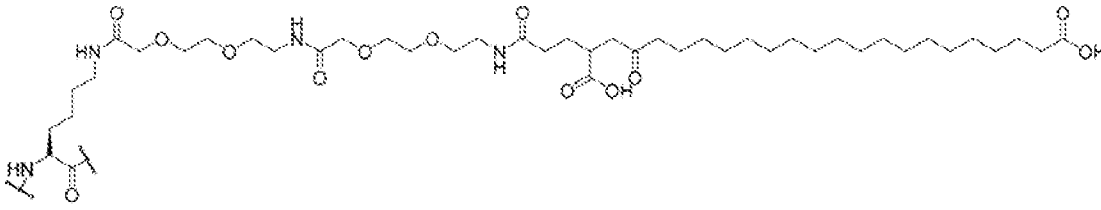
基是式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙氧基}\}_a\text{-CO-(CH}_2\text{)}_c\text{-COOH}$ 所示结构；a 为 2；b 为 1 或 2；c 为 16 或 18。

在一些实施方案中，Y1 中 Lys 残基的侧链氨基与取代基通过形成酰胺键共价连接。

- 5 在一些实施方案中，Y1 为 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 或 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)，其中，K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 具有如下结构：

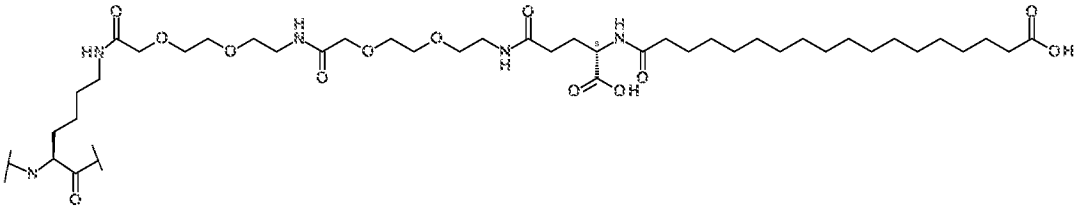


K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH) 具有如下结构：

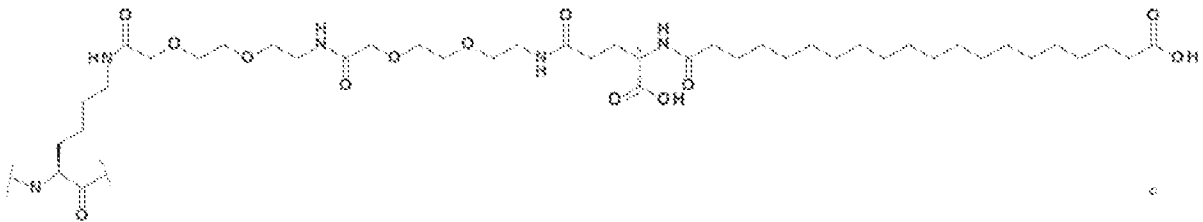


- 10 在一些实施方案中，Y1 为 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 或 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)，其中：

K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 具有如下结构：



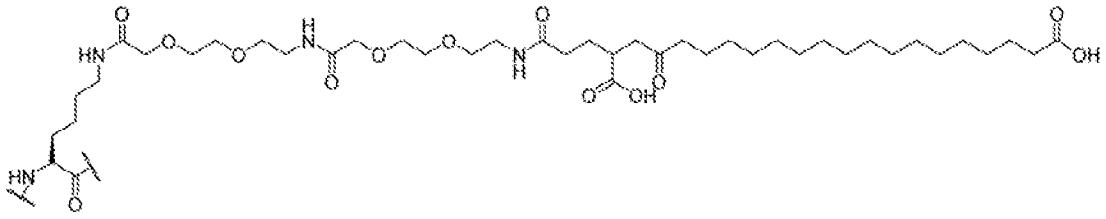
- 15 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH) 具有如下结构：



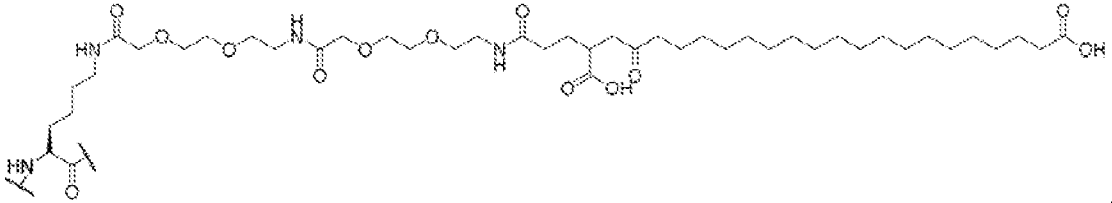
在一些实施方案中，Y1 中由 Lys 残基的 ϵ 氨基与取代基通过酰胺键共价连接，Lys 残基的 α 氨基与肽链连接。

- 20 在一些实施方案中，X₁ 选自 Tyr；X₂ 选自 Aib；X₁₀ 选自 Tyr；X₁₂ 选自 Ile；X₁₃ 选自 Tyr；X₁₄ 选自 Y1；X₁₅ 选自 Asp 或 Glu；X₁₆ 选自 Arg 或 Lys；X₁₇ 选自 Ile；X₁₈ 选自 Ala；X₁₉ 选自 Ala；X₂₀ 选自 Gln；X₂₃ 选自 Ile 或 Val；X₂₄ 选自 Asn；X₂₇ 选自 Ile 或 Leu；X₂₈ 选自 Ala；X₂₉ 选自 Gly；X₃₀ 选自 Gly；Y1 为 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 或 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)，其中，

K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)具有如下结构:

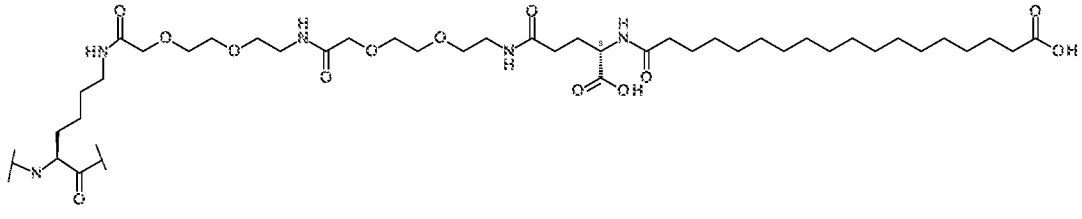


K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)具有如下结构:

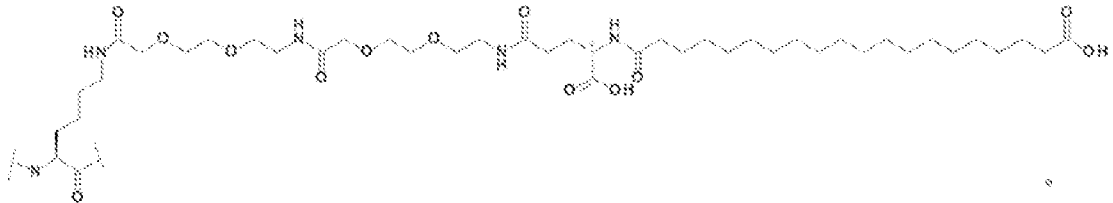


- 5 在一些实施方案中, X₁ 选自 Tyr; X₂ 选自 Aib; X₁₀ 选自 Tyr; X₁₂ 选自 Ile; X₁₃ 选自 Tyr; X₁₄ 选自 Y1; X₁₅ 选自 Asp 或 Glu; X₁₆ 选自 Arg 或 Lys; X₁₇ 选自 Ile; X₁₈ 选自 Ala; X₁₉ 选自 Ala; X₂₀ 选自 Gln; X₂₃ 选自 Ile 或 Val; X₂₄ 选自 Asn; X₂₇ 选自 Ile 或 Leu; X₂₈ 选自 Ala; X₂₉ 选自 Gly; X₃₀ 选自 Gly; Y1 为 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH) 或 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH), 其中,

- 10 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)具有如下结构:



K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)具有如下结构:



- 本公开的一些实施方案中, GLP-1 类似物是通式(II)所示(SEQ ID NO: 20):
- 15 H-YAibEGTFTSDYSIYX₁₄X₁₅X₁₆IAAQEFX₂₃NWLX₂₇AGGPSSGAPPPS-NH₂ (II), 其中 X₁₄ 是 K 或 L, X₁₅ 是 D 或 E, X₁₆ 是 K 或 R, X₂₃ 是 V 或 I, X₂₇ 是 I 或 L。

本公开的一些实施方案中, GLP-1 类似物是选自如下编号 1-18 所示的化合物:

SEQ ID NO	序列
1	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
2	H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
3	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
4	H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
5	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
6	H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
7	H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
8	H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂

- 9 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
 10 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
 11 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
 12 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
 13 H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
 14 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
 15 H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
 16 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
 17 H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
 18 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

本公开的一些实施方案中,所述的 GLP-1 类似物是选自如下编号 1#-18#所示的化合物:

- | 编号 | 序列 |
|-----|--|
| 1# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 2# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 3# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 4# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 5# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 6# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 7# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 8# | H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 9# | H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 10# | H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 11# | H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 12# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 13# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 14# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 15# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 16# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 17# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ |
| 18# | H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ 。 |

在一些实施方案中，本公开的 GLP-1 类似物选自图 3 中 7#、12#、13#、14#、15#、16#、17#、或 18#所示的化合物。

在一些实施方案中，药物组合物中 GLP-1 类似物或其可药用盐的浓度为 0.01 mg/mL 至 1000 mg/mL，例如 0.1 mg/mL 至 500 mg/mL，0.1 mg/mL 至 400 mg/mL，5 0.1 mg/mL 至 300 mg/mL，0.1 mg/mL 至 200 mg/mL，0.1 mg/mL 至 100 mg/mL，0.5 mg/mL 至 200 mg/mL，0.5 mg/mL 至 150 mg/mL，0.5 mg/mL 至 100 mg/mL，0.5 mg/mL 至 50 mg/mL，0.5 mg/mL 至 25 mg/mL，1.0 mg/mL 至 100 mg/mL，1.0 mg/mL 至 90 mg/mL，1.0 mg/mL 至 80 mg/mL，1.0 mg/mL 至 70 mg/mL，1.0 mg/mL 至 60 mg/mL，1.0 mg/mL 至 50 mg/mL，1.0 mg/mL 至 40 mg/mL，1.0 mg/mL 至 30 mg/mL，10 1.0 mg/mL 至 20 mg/mL，1.0 mg/mL 至 10 mg/mL，1.0 mg/mL 至 9.0 mg/mL，1.0 mg/mL 至 8.0 mg/mL，1.0 mg/mL 至 7.0 mg/mL，1.0 mg/mL 至 6.0 mg/mL，1.0 mg/mL 至 5.0 mg/mL，2.0 mg/mL 至 50 mg/mL，2.0 mg/mL 至 40 mg/mL，2.0 mg/mL 至 30 mg/mL，2.0 mg/mL 至 20 mg/mL，2.0 mg/mL 至 10 mg/mL，2.0 mg/mL 至 9.0 mg/mL，2.0 mg/mL 至 8.0 mg/mL，2.0 mg/mL 至 7.0 mg/mL，2.0 mg/mL 至 6.0 mg/mL，2.0 15 mg/mL 至 5.0 mg/mL，5.0 mg/mL 至 1000 mg/mL，5.0 mg/mL 至 500 mg/mL，5.0 mg/mL 至 400 mg/mL，5.0 mg/mL 至 300 mg/mL，5.0 mg/mL 至 200 mg/mL，5.0 mg/mL 至 100 mg/mL，5.0 mg/mL 至 90 mg/mL，5.0 mg/mL 至 80 mg/mL，5.0 mg/mL 至 70 mg/mL，5.0 mg/mL 至 60 mg/mL，5.0 mg/mL 至 50 mg/mL，5.0 mg/mL 至 40 mg/mL，5.0 mg/mL 至 30 mg/mL，5.0 mg/mL 20 至 20 mg/mL，5.0 mg/mL 至 10 mg/mL，6.0 mg/mL 至 1000 mg/mL，6.0 mg/mL 至 500 mg/mL，6.0 mg/mL 至 400 mg/mL，6.0 mg/mL 至 300 mg/mL，6.0 mg/mL 至 200 mg/mL，6.0 mg/mL 至 100 mg/mL，6.0 mg/mL 至 90 mg/mL，6.0 mg/mL 至 80 mg/mL，6.0 mg/mL 至 70 mg/mL，6.0 mg/mL 至 60 mg/mL，6.0 mg/mL 至 50 mg/mL，6.0 mg/mL 至 40 mg/mL，6.0 mg/mL 至 30 mg/mL，25 6.0 mg/mL 至 20 mg/mL，或者 6.0 mg/mL 至 10 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中 GLP-1 类似物或其可药用盐的浓度为约 1.0 mg/mL、约 2.0 mg/mL、约 3.0 mg/mL、约 4.0 mg/mL、约 5.0 mg/mL、约 6.0 mg/mL、约 7.0 mg/mL、约 8.0 mg/mL、约 9.0 mg/mL、约 10.0 mg/mL、约 11.0 mg/mL、约 12.0 mg/mL、约 13.0 mg/mL、约 14.0 mg/mL、约 15.0 mg/mL、约 16.0 mg/mL、约 17.0 mg/mL、约 18.0 30 mg/mL、约 19.0 mg/mL、约 20.0 mg/mL、约 21.0 mg/mL、约 22.0 mg/mL、约 23.0 mg/mL、约 24.0 mg/mL、约 25.0 mg/mL、约 26.0 mg/mL、约 27.0 mg/mL、约 28.0 mg/mL、约 29.0 mg/mL、约 30.0 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合物中 GLP-1 类似物或其可药用盐的浓度为约 2.0 mg/mL 或约 10.0 mg/mL。

在一些实施方案中，药物组合物还包含渗透压调节剂。所述渗透压调节剂包 35 括但不限于：盐(例如氯化钠、磷酸盐、枸橼酸钠、硼酸和酒石酸钠)、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)、多羟糖醇[例如甘油、1,2-丙二醇(本公开中又称丙二醇)、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇]、聚乙二醇(例如 PEG 400)或其混合物。

在一些实施方案中，所述渗透调节剂选自丙二醇、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、枸橼酸钠、硼酸和酒石酸钠中一种或多种。

在一些实施方案中，所述渗透调节剂为氯化钠。

5 在一些实施方案中，所述渗透压调节剂为丙二醇或甘露醇。

在一些实施方案中，药物组合中丙二醇的浓度为 10 mg/mL 至 20 mg/mL，例如 10 mg/mL 至 19 mg/mL，10 mg/mL 至 18 mg/mL，10 mg/mL 至 17 mg/mL，10 mg/mL 至 16 mg/mL，10 mg/mL 至 15 mg/mL，11 mg/mL 至 20 mg/mL，11 mg/mL 至 19 mg/mL，11 mg/mL 至 18 mg/mL，11 mg/mL 至 17 mg/mL，11 mg/mL 至 16 mg/mL，11 mg/mL 至 15 mg/mL，12 mg/mL 至 20 mg/mL，12 mg/mL 至 19 mg/mL，12 mg/mL 至 18 mg/mL，12 mg/mL 至 17 mg/mL，12 mg/mL 至 16 mg/mL，12 mg/mL 至 15 mg/mL，13 mg/mL 至 20 mg/mL，13 mg/mL 至 19 mg/mL，13 mg/mL 至 18 mg/mL，13 mg/mL 至 17 mg/mL，13 mg/mL 至 16 mg/mL，13 mg/mL 至 15 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合中丙二醇的浓度为 12 mg/mL 至 16 mg/mL，例如约 14 mg/mL。

在一些实施方案中，药物组合中氯化钠浓度为 1 mg/mL 至 20 mg/mL，例如 1 mg/mL 至 19 mg/mL，1 mg/mL 至 18 mg/mL，1 mg/mL 至 17 mg/mL，1 mg/mL 至 16 mg/mL，1 mg/mL 至 15 mg/mL，2 mg/mL 至 18 mg/mL，2 mg/mL 至 17 mg/mL，2 mg/mL 至 16 mg/mL，2 mg/mL 至 15 mg/mL，3 mg/mL 至 18 mg/mL，3 mg/mL 至 17 mg/mL，3 mg/mL 至 16 mg/mL，3 mg/mL 至 15 mg/mL，4 mg/mL 至 14 mg/mL，5 mg/mL 至 13 mg/mL，6 mg/mL 至 12 mg/mL，7 mg/mL 至 11 mg/mL，7 mg/mL 至 10.5 mg/mL、7 mg/mL 至 10 mg/mL、7 mg/mL 至 9 mg/mL、7 mg/mL 至 9.5 mg/mL、7 mg/mL 至 9 mg/mL、7 mg/mL 至 8.5 mg/mL、7.5 mg/mL 至 11 mg/mL、7.5 mg/mL 至 10.5 mg/mL、7.5 mg/mL 至 10 mg/mL、7.5 mg/mL 至 9.5 mg/mL、7.5 mg/mL 至 9.0 mg/mL、7.5 mg/mL 至 8.5 mg/mL、8 mg/mL 至 11 mg/mL、8 mg/mL 至 10.5 mg/mL、8 mg/mL 至 10 mg/mL、8 mg/mL 至 9.5 mg/mL、8 mg/mL 至 9 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合中氯化钠的浓度为 2 mg/mL 至 18 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合中氯化钠的浓度为 3 mg/mL 至 15 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合中氯化钠的浓度为 7 mg/mL 至 10 mg/mL，例如约 7.5 mg/mL、约 7.6 mg/mL、约 7.7 mg/mL、约 7.8 mg/mL、约 7.9 mg/mL、约 8 mg/mL、约 8.1 mg/mL、约 8.2 mg/mL、约 8.3 mg/mL、约 8.4 mg/mL、约 8.5 mg/mL、约 8.6 mg/mL、约 8.7 mg/mL、约 8.8 mg/mL、约 8.9 mg/mL、约 9.0 mg/mL、约 9.1 mg/mL、约 9.28 mg/mL、约 9.3 mg/mL、约 9.4 mg/mL、约 9.5 mg/mL、约 9.6 mg/mL、约 9.7 mg/mL、约 9.8 mg/mL、约 9.9 mg/mL 或约 10 mg/mL。在一些实施方案中，药物组合中氯化钠的浓度为 7.5 mg/mL 至 9.5 mg/mL。

在一些实施方案中，药物组合中甘露醇的浓度为 10 mg/mL 至 50 mg/mL，例如 15 mg/mL 至 45 mg/mL，20 mg/mL 至 45 mg/mL，25 mg/mL 至 45 mg/mL，30 mg/mL 至 45 mg/mL，15 mg/mL 至 40 mg/mL，15 mg/mL 至 35 mg/mL，20 mg/mL 至 40 mg/mL，20 mg/mL 至 35 mg/mL，25 mg/mL 至 40 mg/mL，25 mg/mL 至 35

mg/mL, 30 mg/mL 至 40 mg/mL, 35 mg/mL 至 40 mg/mL。在一些实施方案中, 药物组合中甘露醇的浓度为约 25 mg/mL、25.5 mg/mL、约 26 mg/mL、26.5 mg/mL、约 27 mg/mL、27.5 mg/mL、约 28 mg/mL、28.5 mg/mL、约 29 mg/mL、29.5 mg/mL、约 30 mg/mL、30.5 mg/mL、约 31 mg/mL、31.5 mg/mL、约 32 mg/mL、32.5 mg/mL、
5 约 33 mg/mL、33.5 mg/mL、约 34 mg/mL、34.5 mg/mL、约 35 mg/mL、35.5 mg/mL、约 36 mg/mL、36.5 mg/mL、约 37 mg/mL、37.5 mg/mL、约 38 mg/mL、38.5 mg/mL、约 39 mg/mL、39.5 mg/mL、或者约 40 mg/mL。

在一些实施方案中, 药物组合中缓冲剂的浓度为 0.5 mM 至 50.0 mM, 例如 0.5 mM 至 40.0 mM, 0.5 mM 至 30.0 mM, 0.5 mM 至 20.0 mM, 0.5 mM 至 10.0 mM,
10 1.0 mM 至 40.0 mM, 1.0 mM 至 35.0 mM, 1.0 mM 至 30.0 mM, 1.0 mM 至 25.0 mM, 1.0 mM 至 20.0 mM, 1.0 mM 至 15.0 mM, 1.0 mM 至 10.0 mM, 2.0 mM 至 40.0 mM, 2.0 mM 至 35.0 mM, 2.0 mM 至 30.0 mM, 2.0 mM 至 25.0 mM, 2.0 mM 至 20.0 mM, 2.0 mM 至 15.0 mM, 2.0 mM 至 10.0 mM, 或者 5.0 mM 至 10.0 mM。在一些实施方案中, 药物组合中缓冲剂的浓度为约 1.0 mM、约 2.0 mM、约 3.0 mM、约 4.0
15 mM、约 5.0 mM、约 6.0 mM、约 7.0 mM、约 8.0 mM、约 9.0 mM、或约 10.0 mM。在一些实施方案中, 药物组合中缓冲剂的浓度为约 5.0 mM。

在一些实施方案中, 药物组合还包含 pH 调节剂, 例如氢氧化钠和/或盐酸。

在一些实施方案中, 药物组合物的 pH 为 6.5 至 9.0, 例如 6.6 至 9.0, 6.7 至 9.0, 6.8 至 9.0, 6.9 至 9.0, 7.0 至 9.0, 7.1 至 9.0, 7.2 至 9.0, 7.3 至 9.0, 7.4 至
20 9.0, 7.5 至 9.0, 7.6 至 9.0, 7.7 至 9.0, 7.8 至 9.0, 7.9 至 9.0, 8.0 至 9.0, 7.0 至 8.9, 7.0 至 8.8, 7.0 至 8.7, 7.0 至 8.6, 7.0 至 8.5, 7.0 至 8.4, 7.0 至 8.3, 7.0 至 8.2, 7.0 至 8.1, 7.0 至 8.0, 7.1 至 8.9, 7.1 至 8.8, 7.1 至 8.7, 7.1 至 8.6, 7.1 至 8.5, 7.1 至 8.4, 7.1 至 8.3, 7.1 至 8.2, 7.1 至 8.1, 7.1 至 8.0, 7.1 至 7.9, 7.1 至 7.8, 或者 7.1 至 7.7。在一些实施方案中, 药物组合物的 pH 为约 7.0、约 7.1、约
25 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、约 8.2、约 8.3、约 8.4、或者约 8.5。在一些实施方案中, 药物组合物的 pH 为 7.0 至 8.0。在一些实施方案中, 药物组合物的 pH 为 7.1 至 7.7, 例如约 7.5 或约 7.4。

在一些实施方案中, 所述药物组合还包含药学上可接受的抑菌剂。

在一些实施方案中, 药学上可接受的抑菌剂包括但不限于: 苯酚、邻甲酚、
30 间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2-苯氧乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2-苯乙醇、苯甲醇、乙醇、氯丁醇以及硫柳汞、溴硝丙二醇、苯甲酸、咪脲、氯己定、脱氢乙酸钠、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯、苜蓿素氯铵或其混合物。

在一些实施方案中, 药学上可接受的抑菌剂是苯酚。

在一些实施方案中, 药物组合中抑菌剂的浓度为 4.0 mg/mL-7.0 mg/mL, 例
35 如 4.2 mg/mL-6.9 mg/mL、4.4 mg/mL-6.9 mg/mL、4.6 mg/mL-6.9 mg/mL、4.8 mg/mL-6.9 mg/mL、5.0 mg/mL-6.9 mg/mL、5.1 mg/mL-6.9 mg/mL、5.2 mg/mL-6.9 mg/mL、5.3 mg/mL-6.9 mg/mL、5.4 mg/mL-6.9 mg/mL、5.5 mg/mL-6.9 mg/mL、4.2 mg/mL-6.8 mg/mL、4.4 mg/mL-6.8 mg/mL、4.6 mg/mL-6.8 mg/mL、4.8 mg/mL-6.8 mg/mL、5.0 mg/mL-6.8 mg/mL、5.1 mg/mL-6.8 mg/mL、5.2 mg/mL-6.8 mg/mL、5.3

mg/mL-6.8 mg/mL、5.4 mg/mL-6.8 mg/mL、5.5 mg/mL-6.8 mg/mL、4.4 mg/mL-6.7 mg/mL、4.6 mg/mL-6.7 mg/mL、4.8 mg/mL-6.7 mg/mL、5.0 mg/mL-6.7 mg/mL、5.1 mg/mL-6.7 mg/mL、5.2 mg/mL-6.7 mg/mL、5.3 mg/mL-6.7 mg/mL、5.4 mg/mL-6.7 mg/mL、5.5 mg/mL-6.7 mg/mL、4.4 mg/mL-6.6 mg/mL、4.6 mg/mL-6.6 mg/mL、4.8 mg/mL-6.6 mg/mL、5.0 mg/mL-6.6 mg/mL、5.1 mg/mL-6.6 mg/mL、5.2 mg/mL-6.6 mg/mL、5.3 mg/mL-6.6 mg/mL、5.4 mg/mL-6.6 mg/mL、5.5 mg/mL-6.6 mg/mL。在一些实施方案中，抑菌剂浓度为 4.2 mg/mL-6.9 mg/mL。在一些实施方案中，抑菌剂浓度为 5.5 mg/mL-6.6 mg/mL，例如约 5.5 mg/mL。

在一些实施方案中，药物组合物包含如下 1)至 6)任意一组：

- 10 1)图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；
缓冲剂，例如磷酸盐缓冲剂，例如磷酸二氢钠；
丙二醇或甘露醇；
和任选的抗菌剂，例如苯酚；
- 15 2)图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；
缓冲剂，例如磷酸盐缓冲剂，例如磷酸二氢钠；
氯化钠；
和任选的抗菌剂，例如苯酚；
- 20 3)图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；
缓冲剂，例如磷酸盐缓冲剂，例如磷酸二氢钠；
丙二醇或甘露醇；
任选的抗菌剂，例如苯酚；
和 pH 调节剂，例如氢氧化钠和/或盐酸；
- 25 4)图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；
缓冲剂，例如磷酸盐缓冲剂，例如磷酸二氢钠；
氯化钠；
任选的抗菌剂，例如苯酚；
和 pH 调节剂，例如氢氧化钠和/或盐酸；
- 30 5)图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；
缓冲剂，例如磷酸盐缓冲剂，例如磷酸二氢钠；
丙二醇或甘露醇；
任选的抗菌剂，例如苯酚；
pH 调节剂，例如氢氧化钠和/或盐酸；
和注射用水；
- 35 6)图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；
缓冲剂，例如磷酸盐缓冲剂，例如磷酸二氢钠；
氯化钠；
任选的抗菌剂，例如苯酚；
pH 调节剂，例如氢氧化钠和/或盐酸；
和注射用水。

在一些实施方案中，药物组合物由以下组成：图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；磷酸二氢钠；丙二醇或甘露醇；苯酚；氢氧化钠和/或盐酸；和注射用水。

在一些实施方案中，药物组合物由以下组成：图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；磷酸二氢钠；丙二醇或甘露醇；氢氧化钠和/或盐酸；和注射用水。

5 在一些实施方案中，药物组合物由以下组成：图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；磷酸二氢钠；氯化钠；苯酚；氢氧化钠和/或盐酸；和注射用水。

在一些实施方案中，药物组合物由以下组成：图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；磷酸二氢钠；氯化钠；氢氧化钠和/或盐酸；和注射用水。

10 在一些实施方案中，药物组合物包含 A 至 K 任意一组：

A) 1.0 mg/mL 至 100 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，
1.0 mM 至 35.0 mM 磷酸二氢钠，和
10 mg/mL 至 20 mg/mL 丙二醇或者 10 mg/mL 至 50 mg/mL 甘露醇；
且所述药物组合物 pH 为 6.5 至 9.0。

15 B) 1.0 mg/mL 至 100 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，
1.0 mM 至 35.0 mM 磷酸二氢钠，和
2 mg/mL 至 18 mg/mL 氯化钠；
且所述药物组合物 pH 为 6.5 至 9.0。

20 C) 1.0 mg/mL 至 100 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，
1.0 mM 至 35.0 mM 磷酸二氢钠；
10 mg/mL 至 20 mg/mL 丙二醇，或 15 mg/mL 至 45 mg/mL 甘露醇，或 2 mg/mL
至 18 mg/mL 氯化钠；
可选的抗菌剂，例如 4.0 mg/mL-7.0 mg/mL 苯酚；
且所述药物组合物 pH 为 6.5 至 9.0。

25 D) 1.0 mg/mL 至 30.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；
1.0 mM 至 25.0 mM 磷酸二氢钠；
11 mg/mL 至 18 mg/mL 丙二醇，或 20 mg/mL 至 40 mg/mL 甘露醇，或 3 mg/mL
至 15 mg/mL 氯化钠；
可选的抗菌剂，例如 4.2 mg/mL-6.9 mg/mL 苯酚；
30 且所述药物组合物 pH 为 7.0 至 8.0。

E) 2.0 mg/mL 至 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，
2.0 mM 至 10.0 mM 磷酸二氢钠；
12 mg/mL 至 16 mg/mL 丙二醇，或 25 mg/mL 至 35 mg/mL 甘露醇，或 8 mg/mL
35 至 10 mg/mL 氯化钠；
可选的抗菌剂，例如 4.4 mg/mL-6.8 mg/mL 苯酚；
且所述药物组合物 pH 为 7.1 至 7.7。

F) 1.0 mg/mL 至 100 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，
1.0 mM 至 35.0 mM 磷酸二氢钠；
10 mg/mL 至 20 mg/mL 丙二醇，或 15 mg/mL 至 45 mg/mL 甘露醇，或 2 mg/mL

至 18 mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.0 mg/mL-7.0 mg/mL 苯酚;
和注射用水;

且所述药物组合物 pH 为 6.5 至 9.0。

5 G) 1.0 mg/mL 至 30.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐;

1.0 mM 至 25.0 mM 磷酸二氢钠;

11 mg/mL 至 18 mg/mL 丙二醇, 或 20 mg/mL 至 40 mg/mL 甘露醇, 或 3 mg/mL
至 15 mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.2 mg/mL-6.9 mg/mL 苯酚;

10 和注射用水;

且所述药物组合物 pH 为 7.0 至 8.0。

H) 2.0 mg/mL 至 20.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐,

2.0 mM 至 10.0 mM 磷酸二氢钠;

12 mg/mL 至 16 mg/mL 丙二醇, 或 25 mg/mL 至 35 mg/mL 甘露醇, 或 7 mg/mL
15 至 10 mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.4 mg/mL-6.8 mg/mL 苯酚;

和注射用水;

且所述药物组合物 pH 为 7.1 至 7.7。

20 I) 5.0 mg/mL 至 15.0 mg/mL 或 5.0 mg/mL 至 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化
合物或其可药用盐,

5.0 mM 至 10.0 mM 磷酸二氢钠;

12 mg/mL 至 16 mg/mL 丙二醇, 或 7 mg/mL 至 10 mg/mL 氯化钠, 或 8 mg/mL
至 9mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.4 mg/mL-6.8 mg/mL 苯酚;

25 和注射用水;

且所述药物组合物 pH 为 7.1 至 7.7。

J) 5.0 mg/mL 至 15.0 mg/mL 或 5.0 mg/mL 至 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化
合物或其可药用盐,

4.0 mM 至 8.0 mM 或 4.0 mM 至 6.0 mM 磷酸二氢钠;

30 12 mg/mL 至 16 mg/mL 丙二醇, 或 7 mg/mL 至 10 mg/mL 氯化钠, 或 8 mg/mL
至 9mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.4 mg/mL-6.8 mg/mL 苯酚;

和注射用水;

且所述药物组合物 pH 为 7.1 至 7.7;

35 K) 1.0 mg/mL 至 20.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐;

1.0 mM 至 25.0 mM 磷酸二氢钠;

11 mg/mL 至 18 mg/mL 丙二醇, 或 20 mg/mL 至 40 mg/mL 甘露醇, 或 3 mg/mL
至 15 mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.2 mg/mL-6.9 mg/mL 苯酚;

且所述药物组合物 pH 为 7.0 至 8.0。。

在一些实施方案中，药物组合物包含：

6.0 mg/mL 至 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，

2.0 mM 至 10.0 mM 磷酸二氢钠，和

5 30 mg/mL 至 40 mg/mL 甘露醇。

在一些实施方案中，药物组合物包含：

6.0 mg/mL 至 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，

2.0 mM 至 10.0 mM 磷酸二氢钠，

和甘油，所述甘油的浓度为 10-30，例如 10、20 或 30 mg。

10 在一些实施方案，本公开提供了以下药物组合物：

(1) 药物组合物包含约 2.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，和约 5.5 mg/mL 苯酚，且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

15 (2) 药物组合物包含约 4.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，和约 5.5 mg/mL 苯酚，且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

(3) 药物组合物包含约 5.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，和约 5.5 mg/mL 苯酚，且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

20 (4) 药物组合物包含约 6.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，和约 5.5 mg/mL 苯酚，且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

(5) 药物组合物包含约 8.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，和约 5.5 mg/mL 苯酚，且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

(6) 药物组合物包含约 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，和约 5.5 mg/mL 苯酚，且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

30 (7) 药物组合物包含约 20.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，和约 5.5 mg/mL 苯酚，且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

(8) 药物组合物包含约 2.0 mg/mL、约 4.0 mg/mL、约 5.0 mg/mL、约 6.0 mg/mL、约 8.0 mg/mL、10 mg/mL 或约 20 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 8-9 mg/mL(例如约 8.2 mg/mL)氯化钠，和任选地约 5.5 mg/mL 苯酚，且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

(9) 为(1)-(8)中的药物组合物中的磷酸二氢钠由 5.0 mM 替换为 10.0 mM；

(10) 为(1)-(9)中的药物组合物中渗透压调节剂可替换为甘油，所述甘油的浓度例如为 20 mg；或

(11) 为(1)-(10)中的药物组合物，其终体积为 1mL；在需要定容的情况下，是

采用注射用水定容至 1mL。

在一些实施方案中，本公开提供了以下药物组合物：

5 (1) 药物组合物由以下组成：约 2.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，约 5.5 mg/mL 苯酚，适量的氢氧化钠和/或适量的盐酸，和余量的注射用水；且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

10 (2) 药物组合物由以下组成：约 4.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，约 5.5 mg/mL 苯酚，适量的氢氧化钠和/或适量的盐酸，和余量的注射用水；且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

15 (3) 药物组合物由以下组成：约 5.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，约 5.5 mg/mL 苯酚，适量的氢氧化钠和/或适量的盐酸，和余量的注射用水；且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

(4) 药物组合物由以下组成：约 6.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，约 5.5 mg/mL 苯酚，适量的氢氧化钠和/或适量的盐酸，和余量的注射用水；且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

20 (5) 药物组合物由以下组成：约 8.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇，约 5.5 mg/mL 苯酚，适量的氢氧化钠和/或适量的盐酸，和余量的注射用水；且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

25 (6) 药物组合物由以下组成：10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者 31.5 mg/mL 甘露醇，5.5 mg/mL 苯酚，适量的氢氧化钠和/或适量的盐酸，和余量的注射用水；且所述药物组合物 pH 为 7.5 或约 7.4；

30 (7) 药物组合物由以下组成：20.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，5.0 mM 磷酸二氢钠，约 14.0 mg/mL 丙二醇或者 31.5 mg/mL 甘露醇，5.5 mg/mL 苯酚，适量的氢氧化钠和/或适量的盐酸，和余量的注射用水；且所述药物组合物 pH 为 7.5 或约 7.4；

35 (8) 药物组合物由以下组成：约 2.0 mg/mL、约 4.0 mg/mL、约 5.0 mg/mL、约 6.0 mg/mL、约 8.0 mg/mL、约 10 mg/mL 或约 20 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，约 5.0 mM 磷酸二氢钠，8-9 mg/mL(例如约 8.2 mg/mL)氯化钠，和任选地约 5.5 mg/mL 苯酚，适量的氢氧化钠和/或适量的盐酸，和余量的注射用水；且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4；

(9) 为(1)-(8)中的药物组合物中的磷酸二氢钠由 5.0 mM 替换为 10.0 mM；

(10) 为(1)-(9)中的药物组合物中渗透压调节剂可替换为甘油，所述甘油的浓度例如为 20 mg；或

(11) 为(1)-(10)中的药物组合物，其终体积为 1mL；在需要定容的情况下，是采用注射用水定容至 1mL。

本公开的药物组合物已具有足够的成药稳定性，可以长期稳定放置。

5 在一些实施方案中，所述药物组合物于 2-8℃ 稳定至少 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 25℃ 稳定至少 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 40℃ 稳定至少 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。

本公开提供了一种制备前述药物组合物的方法，包括将所述 GLP-1 类似物或其可药用盐溶解的步骤。

为便于药品运输的方便，本公开药物组合物可以进一步的做成冻干制剂。

15 本公开提供了一种冻干制剂，其特征在于所述冻干制剂复溶后可形成如上任一项所述的药物组合物。

本公开还提供一种制备含 GLP-1 类似物或其可药用盐的冻干制剂的方法，其中包括将前述药物组合物经冷冻干燥的步骤。在可选的实施方案中，所述冷冻干燥依次包括预冻、一次干燥和二次干燥的步骤。

20 本公开还提供一种经前述制备含 GLP-1 类似物或其可药用盐的冻干制剂的方法制备所得含 GLP-1 类似物或其可药用盐的冻干制剂。

本公开还提供制备含有 GLP-1 类似物或其可药用盐的冻干制剂的复溶溶液的方法，其中包括将前述冻干制剂经复溶的步骤，其复溶所用溶液选自但不限于注射用水、生理盐水或葡萄糖溶液。

25 本公开还提供一种经前述含有 GLP-1 类似物或其可药用盐的冻干制剂的复溶溶液的方法制备所得含有 GLP-1 类似物或其可药用盐的冻干制剂的复溶溶液。

本公开进一步提供一种制品或试剂盒，其包含装有本文所述任何稳定的药物组合物的容器。在一些实施方案中，该玻璃瓶为中性硼硅玻璃管制注射剂瓶。

本公开还提供一种制品，其包括容器，该容器中装有前述的药物组合物或冻干制剂或冻干制剂的复溶溶液。

30 本公开还提供药物组合物或冻干制剂或冻干制剂的复溶溶液，其用于治疗 and 预防疾病或病症的方法中。

本公开还提供前述的药物组合物或冻干制剂或冻干制剂的复溶溶液在制备用于治疗 and/or 预防疾病或病症的药物中的用途。

35 本公开还提供一种治疗和预防疾病或病症的方法，包括给予所需患者治疗有效量的前述的药物组合物或冻干制剂或冻干制剂的复溶溶液。

本公开提供了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、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的药物中的用途。

本公开提供了一种药物组合物，其用于治疗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、与胰岛素抗性相关的血脂异常、和/或与糖尿病相关的血脂异常。

5 本公开提供了用于治疗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、与胰岛素抗性相关的血脂异常、和/或与糖尿病相关的血脂异常的方法，其包括向有其需要的对象施用本公开的药物组合物。

本公开提供了可以同时激活 GLP-1 受体和 GIP 受体的化合物，一些实施方案中，所述 GLP-1 类似物对 GLP-1R 的激动剂活性高于对 GIP 受体的激动剂活性。

10 一些具体实施方案中，本公开的 GLP-1 类似物对 GLP-1R 的激动剂活性与对 GIP 受体的激动剂活性的比值为(1-10):1、(1.1-10):1、(1.1-9.5):1、(1.1-9):1、(1.1-8.5):1、(1.1-8):1、(1.1-7.5):1、(1.1-7):1、(1.1-6.5):1、(1.1-6):1、(1.2-10):1、(1.2-9.5):1、(1.2-9):1、(1.2-8.5):1、(1.2-8):1、(1.2-7.5):1、(1.2-7):1、(1.2-6.5):1、(1.2-6):1、(1.3-10):1、(1.3-9.5):1、(1.3-9):1、(1.3-8.5):1、(1.3-8):1、(1.3-7.5):1、(1.3-7):1、
15 (1.3-6.5):1、(1.3-6):1、(1.4-10):1、(1.4-9.5):1、(1.4-9):1、(1.4-8.5):1、(1.4-8):1、(1.4-7.5):1、(1.4-7):1、(1.4-6.5):1、(1.4-6):1、(1.5-10):1、(1.5-9.5):1、(1.5-9):1、(1.5-8.5):1、(1.5-8):1、(1.5-7.5):1、(1.5-7):1、(1.5-6.5):1、(1.5-6):1、(2-10):1、(2-9.5):1、(2-9):1、(2-8.5):1、(2-8):1、(2-7.5):1、(2-7):1、(2-6.5):1、(2-6):1、(2.5-10):1、(2.5-9.5):1、(2.5-9):1、(2.5-8.5):1、(2.5-8):1、(2.5-7.5):1、(2.5-7):1、(2.5-6.5):1、(2.5-6):1、(3-10):1、
20 (3-9.5):1、(3-9):1、(3-8.5):1、(3-8):1、(3-7.5):1、(3-7):1、(3-6.5):1、(3-6):1、(3.5-10):1、(3.5-9.5):1、(3.5-9):1、(3.5-8.5):1、(3.5-8):1、(3.5-7.5):1、(3.5-7):1、(3.5-6.5):1、(3.5-6):1、(4-10):1、(4-9.5):1、(4-9):1、(4-8.5):1、(4-8):1、(4-7.5):1、(4-7):1、(4-6.5):1、(4-6):1、(4.5-10):1、(4.5-9.5):1、(4.5-9):1、(4.5-8.5):1、(4.5-8):1、(4.5-7.5):1、(4.5-7):1、(4.5-6.5):1、(4.5-6):1、(5-10):1、(5-9.5):1、(5-9):1、(5-8.5):1、(5-8):1、(5-7.5):1、
25 (5-7):1、(5-6.5):1、(5-6):1、(5-5.5):1、(5.1-5.5):1、(5.2-5.4):1、(5.2-5.3):1 或者其间的任意数值范围或数值点，例如约 1:1、约 1.1:1、约 1.2:1、约 1.3:1、约 1.4:1、约 1.5:1、约 2:1、约 2.5:1、约 3:1、约 3.5:1、约 4:1、约 4.5:1、约 5:1、约 5.2:1、约 5.3:1、约 5.4:1、约 5.5:1、约 6:1、约 6.5:1、约 7:1、约 7.5:1、约 8:1、约 8.5:1、约 9:1、约 9.5:1、约 10:1。上述比值是来自相应的激动剂活性体外测定法的数据归一化后的比值。例如，相应的激动剂活性可以通过 cAMP - Gs 动力学试剂盒测定。在上下文中，表述(1-10):1 和表述 1: 1 至 10: 1 的含义相同。

35 在另一个实施方案中，本公开提供以上 GLP-1 类似物及其可药用盐。本公开提供的 GLP-1 类似物属于两性化合物，既能表现出酸性，又能表现出碱性。所属领域技术人员通过公知技术，可使用酸性或碱性化合物与本公开提供的 GLP-1 类似物反应，形成盐。

根据本公开的含有 GLP-1 类似物的药物组合物可以通过胃肠外给药的方式用于治疗需要这种治疗的患者。胃肠外给药途径可选择皮下注射、肌肉注射或静脉注射。本公开的多肽双重激动剂化合物还可以选择透皮途径给药，可选择离子透入贴剂；或经透粘膜途径给药。

采用固相合成的方法合成本公开提供的 GLP-1 类似物。作为一个示例，合成载体为 Rink-amide MBHA(西安蓝晓科技)树脂。合成过程中，使用的氨基酸衍生物的 α -氨基由 Fmoc 基团(芴甲酰羰基)进行保护。作为示例，对于氨基酸的侧链，根据官能团的不同选取以下保护基团：半胱氨酸侧链的巯基、天冬酰胺及谷氨酰胺侧链的氨基、组氨酸侧链的咪唑基由 Trt(三苯甲基)保护；精氨酸侧链的胍基由 Pbf(2,2,4,6,7-五甲基二氢化苯并呋喃-5-磺酰基)保护；色氨酸侧链的吲哚基、赖氨酸侧链的氨基由 Boc(叔丁氧羰基)保护；天冬氨酸及谷氨酸侧链的羧基、苏氨酸侧链的羟基、酪氨酸侧链的苯酚基、丝氨酸侧链的羟基由 t-Bu(叔丁基)保护。作为示例，合成过程中，首先将多肽 C-末端氨基酸残基的羧基以酰胺键的形式缩合至高分子不溶性 Rink-amide MBHA 树脂上；然后用含 20% 4-甲基哌啶的氮,氮-二甲基甲酰胺(DMF)溶液脱去 α -氨基上的 Fmoc 保护基团；接着在过量情况下，该固相载体与多肽序列中的下一个氨基酸衍生物进行缩合形成酰胺键，以延伸肽链。重复“缩合→洗涤→去保护→洗涤→下一轮氨基酸缩合”的操作，以达到所要合成的多肽链长度；最后用三氟乙酸：水：三异丙基硅烷(作为示例，90：5：5，v：v：v)的混合溶液与树脂反应，将多肽从固相载体上裂解下来；再由 5 倍体积的冷冻甲基叔丁基醚沉降，得到 GLP-1 类似物的固体粗品。多肽固体粗品由含 0.1%三氟乙酸的乙腈/水的混合溶液溶解后，由 C-18 反相制备色谱柱纯化分离后得到 GLP-1 类似物的纯品。

根据一些实施方案，本公开还提供了一种药盒(kit-of-parts)，其包含：

- 根据本公开的 GLP-1 类似物或其可药用盐；
- 其他治疗剂，所述治疗剂选自以下的任一项或组合：抗肥胖症剂、抗糖尿病剂、抗高血压剂、降脂剂。其中，所述 GLP-1 类似物或其可药用盐与所述其他治疗剂分别位于不同的容器中。在一些实施方案中，所述 GLP-1 类似物或其可药用盐与所述其他治疗剂单独地或联合施用至受试者(例如，同时或顺序施用)。

在某些实施方案中，本公开的药物组合物和施用装置(例如，和注射器、注射笔、或自动注射器)组合提供。作为一个示例，本公开的药物组合物预填充于施用装置中，以便于受试者在家自行施用。作为另一个示例，本公开的药物组合物和施用装置分开提供。

附图说明

图 1 显示了本公开的化合物在饮食诱导的肥胖小鼠中对体重变化率的影响。

图 2 显示了本公开的化合物在饮食诱导的肥胖小鼠中对每日摄食量的影响。

图 3 显示本公开示例性化合物的结构。

具体实施方式

为了更容易理解本公开，以下具体定义了一些技术和科学术语。除非在本文中另有明确定义，本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本公开所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

本公开的氨基酸序列含有二十种氨基酸的标准单字母或三字母代码，除非明

确说明，否则本公开中所有氨基酸残基优选构型为 L-型。另外，Aib 是 α 氨基异丁酸，D-Ala 是 D-型丙氨酸，Orn 是鸟氨酸，Dap 是 2,3-二氨基丙酸，Dab 是 2,4-二氨基丁酸。

术语“激动剂”定义为对 GLP-1 受体或对 GIP 受体具有激活作用的物质。

5 本公开上下文中使用的术语“GLP-1/GIP 双重激动剂”指可以激活 GLP-1 受体和 GIP 受体的物质或配体。

本公开中，术语“治疗”包括抑制、减缓、停止或逆转现有症状或病患的进展或严重程度。

“天然的氨基酸”是指 20 种常规氨基酸，即丙氨酸(A)，半胱氨酸(C)，天冬氨酸(D)，谷氨酸(E)，苯丙氨酸(F)，甘氨酸(G)，组氨酸(H)，异亮氨酸(I)，赖氨酸(K)，亮氨酸(L)，甲硫氨酸(M)，天冬酰胺(N)，脯氨酸(P)，谷氨酰胺(Q)，精氨酸(R)，丝氨酸(S)，苏氨酸(T)，缬氨酸(V)，色氨酸(W)和酪氨酸(Y)。

“非天然氨基酸”是指不是天然编码的氨基酸、或不在任何生物体的遗传密码中发现的氨基酸。例如，非天然氨基酸可以是纯合成的化合物。非天然氨基酸的实例包括但不限于，羟基脯氨酸， γ -羧基谷氨酸，O-磷酸丝氨酸，氮杂环丁烷羧酸，15 2-氨基己二酸，3-氨基己二酸， β -丙氨酸，氨基丙酸，2-氨基丁酸，4-氨基丁酸，6-氨基己酸，2-氨基庚酸，2-氨基异丁酸，3-氨基异丁酸，2-氨基庚二酸，叔丁基甘氨酸，2, 4-二氨基异丁酸(Dap)，锁链素(desmosine)，2,2'-二氨基庚二酸，2, 3-二氨基丙酸(Dab)，N-乙基甘氨酸，N-甲基甘氨酸，N-乙基天冬酰胺，高脯氨酸，20 羟基赖氨酸，别羟基赖氨酸(allo-hydroxylysine)，3-羟基脯氨酸，4-羟基脯氨酸，异锁链素(isodesmosine)，别异亮氨酸，N-甲基丙氨酸，N-甲基甘氨酸，N-甲基异亮氨酸，N-甲基戊基甘氨酸，N-甲基缬氨酸，萘基丙氨酸(naphthalanine)，正缬氨酸，正亮氨酸，鸟氨酸(Orn)，D-鸟氨酸，D-精氨酸，对氨基苯丙氨酸，戊基甘氨酸，哌啶酸(pipicolinic acid)和硫代脯氨酸。此外，该术语还包括在天然氨基酸(或非天然氨基酸)的 C-末端羧基(或 N-末端氨基和/或其侧链官能团)进行化学修饰所得到的25 衍生物。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，例如含有 1 至 8 个碳原子的烷基，例如 1 至 6 个碳原子的烷基，例如 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异30 丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊35 基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。烷基例

如可以是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可用的(accessible)连接点上被取代，所述取代基可以为一个或多个独立地选自以下的基团：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。本公开经取代的烷基可以是甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基或羟基取代的烷基。

本公开中“X选自A、B、或C”、“X选自A、B和C”、“X为A、B或C”、“X为A、B和C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示X可以是A、B、C中的任意一种或几种。

本公开所述的氨基酸的“修饰”是指氨基酸的取代、添加或缺失，包括取代或添加 20 种天然氨基酸中的任意一种或多种。

术语“天然 GLP-1”是指肽的胰高血糖素家族或毒蜥外泌肽家族天然存在的分子，其中：肽的胰高血糖素家族由前胰高血糖素原基因编码并且包括三种具有高度同源性的肽，即胰高血糖素(1-29)、GLP-1(1-37)和 GLP-2(1-33)；毒蜥外泌肽是在蜥蜴中表达的肽，并且类似于 GLP-1，是促胰岛素的。在一些实施方案中，术语“天然 GLP-1”也指人 GLP-1(7-37)和人 GLP-1(7-36)。

术语“GLP-1 类似物”是指与天然 GLP-1 相比(特别是与人 GLP-1(7-37)和人 GLP-1(7-36)相比)，具有最多 25 个、最多 24 个、最多 23 个、最多 22 个、最多 21 个、最多 20 个、最多 19 个、最多 18 个、最多 17 个、最多 16 个、最多 15 个、最多 14 个、最多 13 个、最多 12 个、最多 11 个、最多 10 个、最多 9 个、最多 8 个、最多 7 个、最多 6 个、最多 5 个、最多 4 个、最多 3 个、最多 2 个、或 1 个氨基酸修饰或化学修饰，所述氨基酸修饰可以是氨基酸置换、添加和/或缺失；所述化学修饰可以是选自以下基团的化学修饰：酰胺、碳水化合物、烷基、酰基、酯、聚乙二醇(PEG)基团、唾液酸化基团、糖基化基团等。

本公开所述的氨基酸“取代”是指一个氨基酸残基被不同所取代。

术语“聚乙二醇”或“PEG”是指环氧乙烷和水的缩聚物的混合物，以直链或支链形式存在，以通式 $H(OCH_2 CH_2)_nOH$ 表示，其中 n 最小等于 9。若没有进一步说明，这一术语包括平均总分子量选自 5,000 至 40,000 道尔顿的聚乙二醇的聚合物。

术语“脂肪酸”是指具有长脂肪酸族尾(链)的羧酸，其可以是饱和或非饱和的；本公开中脂肪酸是具有 C4-C30 的直链或支链的脂肪族基团的羧酸。

本公开所用术语“肽”涵盖具有修饰的氮末端和羧末端的肽的范畴。例如，包含以酰胺基团取代末端羧酸的氨基酸链也包括在命名为天然氨基酸的氨基

酸序列内。

本公开所述的氢原子均可被其同位素(氕、氘、氚)所取代, 本公开涉及的本公开化合物中的任一氢原子也均可被同位素原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生, 该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如, “任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在, 该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子, 优选为最多 5 个, 更优选为 1 至 3 个氢原子彼此独立地被取代基取代。取代基仅处在它们的可能的化学位置, 本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如, 具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用盐或前体药物与其他化学组分的混合物; 其中所述其他组分例如生理学/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, 利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

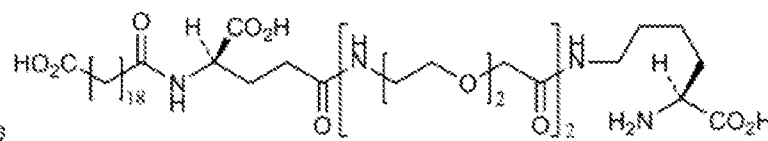
“激动剂活性”表示根据本公开的化合物激活人 GIP 受体和人 GLP-1 受体的能力。在一些示例中, “激动剂活性”以相对活性的形式体现, 具体而言是指本公开的化合物对 GLP-1R 的激活能力与对 GIP 受体的激活能力的比值。

“可药用盐”是指本公开化合物的盐, 这类盐用于哺乳动物时具有安全性和有效性, 且具有应有的生物活性。这样的盐通常是酸加成盐或碱式盐。酸加成盐包括无机酸盐和有机酸盐。

索马鲁肽是指由丹麦诺和诺德公司研发的一周一次 GLP-1 受体单激动剂多肽药物, 目前已在美国, 日本和欧盟获得批准并上市销售。

LY3298176 是指由礼来公司研发的一周一次 GIP 受体 / GLP-1 受体双激动剂多肽药物, 目前在多个国家处于三期临床实验中。结构如下:

YAibEGTFTSDYSIAibLDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂, 其中如下



所示的脂肪酸

位 K 上。

“缓冲剂”指通过其酸-碱共轭组分的作用而耐受 pH 变化的缓冲剂。将 pH 控制在适当范围中的缓冲剂的例子包括醋酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、葡萄糖酸盐、组氨酸盐、草酸盐、乳酸盐、磷酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、甘氨酸甘氨酸和其它有机酸缓冲剂。

“组氨酸盐缓冲剂”是包含组氨酸根离子的缓冲剂。组氨酸盐缓冲剂的实例包括组氨酸-盐酸盐, 组氨酸-醋酸盐, 组氨酸-磷酸盐, 组氨酸-硫酸盐等缓冲剂, 例如组氨酸-醋酸盐缓冲剂或组氨酸-盐酸盐缓冲剂, 组氨酸-醋酸盐缓冲剂是组氨酸与醋酸配制而成, 组氨酸盐缓冲剂是组氨酸与盐酸配制而成。

“枸橼酸盐缓冲剂”是包括枸橼酸根离子的缓冲剂。枸橼酸盐缓冲剂的实例包括枸橼酸-枸橼酸钠、枸橼酸-枸橼酸钾、枸橼酸-枸橼酸钙、枸橼酸-枸橼酸镁等。枸橼酸盐缓冲剂可以是枸橼酸-枸橼酸钠。

5 “琥珀酸盐缓冲剂”是包括琥珀酸根离子的缓冲剂。琥珀酸盐缓冲剂的实例包括琥珀酸-琥珀酸钠、琥珀酸-琥珀酸钾、琥珀酸-琥珀酸钙盐等。琥珀酸盐缓冲剂可以是琥珀酸-琥珀酸钠。

“磷酸盐缓冲剂”是包括磷酸根离子的缓冲剂。磷酸盐缓冲剂的实例包括磷酸氢二钠-磷酸二氢钠、磷酸氢二钠-磷酸二氢钾、磷酸氢二钠-枸橼酸等。磷酸盐缓冲剂可以是磷酸氢二钠-磷酸二氢钠。

10 “醋酸盐缓冲剂”是包括醋酸根离子的缓冲剂。醋酸盐缓冲剂的实例包括醋酸-醋酸钠、醋酸组氨酸盐、醋酸-醋酸钾、醋酸-醋酸钙、醋酸-醋酸镁等。醋酸盐缓冲剂可以是醋酸-醋酸钠。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，所述其他组分例如生理学/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，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。本文中，“药物组合物”和“制剂”可以互换使用。

本公开中所述药物组合物的溶液形式，若无特殊说明，其中的溶剂均为水。

“冻干制剂”表示液体或溶液形式的药物组合物或溶液制剂经过真空冷冻干燥步骤之后获得的制剂或药物组合物。

20 本文所用术语“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，所述数值部分取决于怎样测量或测定(即测量体系的限度)。例如，在本领域每一次实行中“约”可意味着在 1 内或超过 1 的标准差。或者，“约”或“基本上包含”可意味着至多±20%的范围，例如，约 5.5 的 pH 意指 pH5.5 ±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，

25 “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。

本公开所述的药物组合物能够达到一种稳定的效果：其中的 GLP-1 类似物在贮藏后基本上保留其物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物学活性，例如药物组合物在贮藏后基本上保留其物理和化学稳定性以及其生物学活性。贮藏期一般基于药物组合物的预定保存期来选择。目前有多种测量蛋白质稳定性的分析技术，可测量在选定温度贮藏选定时间段后的稳定性。

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°C) 保存至少 3 个月、至少 6 个月、至少 1 年、至少 2 年、最长达 2 年。另外，稳定的液体制剂包括这样的液体制剂：其在包括 25°C 保存包括 1 个月、3 个月、6 个月或在 40°C 保存 1 个月在内的时段后表现出期望的特征。稳定性的典型的可接受的标准如下：通过 SEC-HPLC 测得，通常不超过约 10%、例如不超过约 5% 的 GLP-1 类似物单体发生降解。通过视觉分析，药物制剂是无色的，或澄清至稍微乳白色。所述制剂的浓度、pH 和重量克分子渗透压浓度具有不超过±10%变化。通常观察到不超过约 10%、例如不超过约 5% 的截短，通常形成不超过约 10%、例如

35

不超过约 5%的聚集。

如果在目检颜色和/或澄清度后, 或者通过 UV 光散射、尺寸排阻色谱法(SEC)和动态光散射(DLS)测得, GLP-1 类似物没有显示出显著的聚集增加、沉淀和/或变性, 那么所述 GLP-1 类似物在药物制剂中“保留它的物理稳定性”。蛋白构象的变化可以通过荧光光谱法(其确定蛋白三级结构)和通过 FTIR 光谱法(其确定蛋白二级结构)来评价。

如果 GLP-1 类似物没有显示出显著的化学改变, 那么所述 GLP-1 类似物在药物制剂中“保留它的化学稳定性”。通过检测和定量化学上改变的形式蛋白, 可以评估化学稳定性。经常改变蛋白化学结构的降解过程包括水解或截短(通过诸如尺寸排阻色谱法和 SDS-PAGE 等方法来评价)、氧化(通过诸如与质谱法或 MALDI/TOF/MS 结合的肽谱法等方法来评价)、脱酰胺作用(通过诸如离子交换色谱法、毛细管等电聚焦、肽谱法、异天冬氨酸测量等方法来评价)和异构化(通过测量异天冬氨酸含量、肽谱法等来评价)。

如果 GLP-1 类似物在给定时间的生物活性是在制备药物制剂时表现出的生物活性的预定范围内, 那么所述 GLP-1 类似物在药物制剂中“保留它的生物活性”。GLP-1 类似物的生物活性可以例如通过抗原结合测定来确定。

本公开所用氨基酸三字母代码和单字母代码如 J.biol.chem,243,p3558(1968)中所述。

20 实施例

为了更详细的说明本公开, 本说明书提供了下列具体实施方案, 但本公开的方案并非仅限于此。本公开实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件; 或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂, 为市场购买的常规试剂。

25 表 1. 部分实验试剂及来源

试剂	来源
Rink-amideMBHA 树脂	西安蓝晓科技(Xi'an sunresin Tech Ltd.)
HCTU (O-(6-氯-1-苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸)	苏州昊帆科技(Highfine Tech Ltd., Sunzhou)
Fmoc-Aib-OH	吉尔生化(GL Biochem)
Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH	吉尔生化
N,N-二甲基甲酰胺	国药试剂(SinoPharm)
二氯甲烷	国药试剂
三氟乙酸	国药试剂
三异丙基硅烷	Sigma-Aldrich
六氟异丙醇	Sigma-Aldrich
乙腈	Merck-Millipore
二异丙基乙胺	Sigma-Aldrich

4-甲基哌啶	TCI Chemicals
甲基叔丁基醚	TCI Chemicals
Boc-L-Tyr(tBu)-OH	吉尔生化
Fmoc-NH-PEG ₂ -COOH	吉尔生化
Fmoc-L-Glu-OtBu	吉尔生化
HOOC-(CH ₂) ₁₈ -COOtBu	苏州强耀生物 (ChinaPeptides Co.,Ltd, Suzhou)
4-甲基吗啉	TCI Chemicals
DMEM/F12	Gibco 11330032
酪蛋白(Casein)	Sigma C3400-500G
3-Isobutyl-1-methylxanthine	Sigma I7018-250 MG
cAMP - Gs Dynamic kit - 20,000 tests	Cisbio 62AM4PEC
Corning® 384 well microplate, low volume	Sigma CLS4514-50EA
96V 型底板(PS)	Axygen WIPP02280
Countess® Cell Counting Chamber Slides	Invitrogen C10228
puromycin	ThermoFisher A1113803
Hygromycin B	Sigma A1720
PBS	Gibco 10010023
0.25%Trypsin-EDTA(1X), Phenol Red	ThermoFisher 25200-114
Gibco™ Fetal Bovine Serum, Qualified, Australia Origin	ThermoFisher 10099-141
葡萄糖	Sigma G8270-100G

表 2. 部分实验仪器及来源

仪器	来源
H-CLASS 分析型超高效液相色谱	WATERS
Agilent 1290-6530 超高效液相色谱/质谱联用	安捷伦科技(Agilent)
Labconco 多功能冻干机	Thermo-Fisher Scientific
Prep150 制备型高效液相色谱	WATERS
Prelude-X 多肽全自动合成仪	Protein Technology Inc
多通道高速离心机	希格玛(Sigma)
冷冻离心机 5810R	Eppendorf 5810R
活力型血糖仪	Roche
酶标仪	BioTek H1MFD

实施例 1. 化合物 18#的化学合成

1、多肽骨架的合成

- 5 称取 Rink-amide MBHA 树脂 (取代度: 0.48 mMole/g, 0.1 mMol) 置于聚丙烯多肽合成固相反应管中; 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 10 mL) 在氮气鼓泡 (nitrogen-blowing) 下溶胀树脂 10 分钟; 真空抽掉 DMF, 加入 DMF(10 mL) 洗涤树

脂；重复洗涤树脂 2 次后，在 Prelude-X 多肽全自动合成仪上使用 Fmoc/tBu 策略进行多肽固相合成，其中使用 10 当量的由 HCTU 和 4-甲基吗啉活化的氨基酸残基 (HCTU、4-甲基吗啉、氨基酸残基的摩尔比为 1:2:1,)，在 DMF 中在室温下，反应 25 分钟进行酰胺键缩合，以实现偶联。使用含 20% 4-甲基哌啶的 DMF 溶液，在室温下反应 2 次(每次 10 分钟)进行 N-端 Fmoc 保护基的脱保护。多肽骨架合成中，N-端氨基酸残基选用 Boc-L-Tyr(tBu)-OH 构建，并进行二次缩合，这对于改善粗品肽的质量是必要的。

2、树脂肽保护基 Mtt 的选择性脱保护及侧链脂肪酸修饰

在完成上述多肽骨架(或称树脂肽)的延伸后，加入含 30%六氟异丙醇的二氯甲烷混合溶液(10 mL)，室温下振荡反应 45 分钟后，抽除混合溶液；再加入含 30%六氟异丙醇的二氯甲烷的混合溶液(10 mL)，室温下振荡反应 45 分钟后，抽除混合溶液。反应结束后，用 DMF 洗涤树脂 6 次。使用 Prelude-X 全自动多肽合成仪延伸第 14 位赖氨酸侧链，额外偶联/脱保护循环涉及氨基酸构件 Fmoc-NH-PEG₂-COOH 和 Fmoc-L-Glu-OtBu。在所有偶联中使用 10 当量的由 HCTU 和 4-甲基吗啉活化的氨基酸残基(HCTU、4-甲基吗啉、氨基酸残基的摩尔比为 1:2:1)，在 DMF 中在室温下，反应 25 分钟进行偶联。使用含 20% 4-甲基哌啶的 DMF 溶液在室温下反应 2 次，每次 10 分钟进行 N-端 Fmoc 保护基的脱保护。最终所得的树脂用 DCM 和 DMF 分别洗涤三次后，加入含 10 当量 HOOC-(CH₂)₁₈-COOtBu，10 当量 HCTU 和 20 当量二异丙基乙胺(DIEA)的 DMF 混合液(8 mL)，室温下反应 4 小时，完成侧链的脂肪酸修饰。

3、产物裂解

将上一步骤中得到的树脂肽依次用 DMF 和 DCM 洗涤 3 次后进行真空干燥，后加入新鲜配置的裂解液(三氟乙酸：三异丙基硅烷：水=90：5：5，体积比)室温下振荡反应 3-4 小时。反应结束后过滤，用三氟乙酸洗涤树脂 2 次，合并滤液后加入大量冷冻甲基叔丁基醚析出固体，离心后除去上清液并得到化合物 18#的多肽粗品。

4、反相液相色谱纯化

将化合物 18#的多肽粗品溶于含 0.1%三氟乙酸、20%乙腈、20%乙酸/水的混合溶剂中，经过 0.22 μm 膜过滤；用 WATERS Prep150 LC 反相高效液相色谱系统进行分离，缓冲液为 A(0.1%三氟乙酸、10%乙腈、水溶液)和 B(0.1%三氟乙酸、90%乙腈、水溶液)。其中，色谱柱为 X-SELECT OBD C-18 反相色谱柱，纯化过程中色谱仪检测波长设定为 220 nm，流速为 15 mL/min。收集产物相关馏分冻干后得到化合物 1#的多肽纯品，收率 18%。多肽纯品通过分析型高效液相色谱和超高效液相色谱/质谱联用确定化合物纯度，其中纯度为 92.81%。化合物 18#的分子结构为：

H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSG APPPS-NH₂，结构式如图 3 中 18#结构所示。

实施例 2.其他化合物的化学合成

采用实施例 1 的实验方案合成表 3 中的化合物：

表 3. 本公开化合物

化合物编号及其分子结构	
1#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
2#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
3#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
4#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
5#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
6#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
7#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
8#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
9#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
10#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
11#	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
12#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
13#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
14#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
15#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
16#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
17#	H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂

用分析型高效液相色谱和超高效液相色谱/质谱联用确定化合物纯度，部分化合物纯度见下表 4:

表 4. 联合使用分析型高效液相色谱和液相色谱/质谱用于确定的化合物 8#至 11#的纯度及分子量

5

化合物编号	纯度
8#	96.30%
9#	93.28%
10#	94.56%
11#	92.18%

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开，但这些实施例并非意味着限制本公开的范围。

10 实施例 3. 评估本公开化合物对胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R)的激动剂活性

1、实验目的:

该测试例的目的是测量本公开化合物对胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R)的激动剂活性。

2、实验方法:

15 从液氮罐中取出冻存的 CHO-K1/GLP-1R/CRE-luc 稳转细胞株(可通过本领域常规方法制备得到), 放于 37°C 水浴锅中快速融化, 用 DMEM/F12 培养基重悬, 离心后清洗一遍细胞, 使用实验缓冲液即含 0.1% 酪蛋白的 DMEM/F12 培养基重悬, 使用实验缓冲液调整细胞密度, 以 2500 个细胞/5 μ L/孔的密度铺于 384 孔板(Sigma

Cat# CLS4514), 然后每孔加入 2.5 μ L 缓冲液配制的 IBMX 工作液(Sigma Cat# I7018), IBMX 终浓度为 0.5 mM, 以及 2.5 μ L 梯度稀释的多肽样品, 1000rpm 离心 1 分钟, 震荡 30 秒混匀, 室温静置孵育 30 分钟。使用 Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit(Cisbio Cat# 62AM4PEC)进行检测, 将 cAMP-d2 和 Anti-cAMP-Eu³⁺-Cryptate 分别用 cAMP Lysis & Detection Buffer 稀释 20 倍混匀。每孔加入 5 μ L 稀释后的 cAMP-d2 溶液, 再加入 5 μ L 稀释后的 Anti-cAMP-Eu³⁺-Cryptate 溶液, 震荡 30 秒混匀, 室温避光孵育 1 小时。

3、实验数据处理方法:

使用 Biotek Synergy H1 酶标仪进行 HTRF 的信号读取, 激发波长为 320nm, 发射波长为 620nm 和 665nm。计算信号比值(665nm/620nm*10,000), 并在 GraphPad Prism 6 中将信号比值与样品浓度使用四参数方程进行非线性拟合, 得出 EC₅₀ 值, 具体数据见下表 5。

实施例 4. 评估本公开化合物在葡萄糖依赖性胰岛素释放肽受体(GIPR)的激动剂活性

1、实验目的:

测试化合物在葡萄糖依赖性胰岛素释放肽受体(GIPR)的激动剂活性。

2、实验方法:

收集野生型 CHO-K1 细胞, 将细胞悬液调整为合适的密度, 铺于 6 孔板中, 每孔 2mL, 放入 37 $^{\circ}$ C, 5%的 CO₂ 培养箱中贴壁过夜, 将转染混合物(hGIP 受体质粒, Fugene HD(Promega Cat# E2311), OptiMEM(Gibco Cat# 31985070)混匀并于室温静置 15 分钟, 以 100 μ L 的体积加入到相应的细胞孔中, 转染 24 小时使 CHO-K1 细胞表面过表达 hGIP 受体。瞬转结束后收集 6 孔板内的细胞, 用实验缓冲液即含 0.1%酪蛋白(Sigma Cat# C3400)的 DMEM/F12 培养基(Gibco Cat# 11330032)清洗一遍, 使用实验缓冲液调整细胞密度, 以 5000 个细胞/5 μ L/孔的密度铺于 384 孔板 (Sigma Cat# CLS4514), 然后每孔加入 2.5 μ L 缓冲液配制的 IBMX 工作液(Sigma Cat# I7018), IBMX 终浓度为 0.5 mM, 以及 2.5 μ L 梯度稀释的多肽样品, 1000rpm 离心 1 分钟, 震荡 30 秒混匀, 室温静置孵育 30 分钟。使用 Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit(Cisbio Cat# 62 AM4PEC)进行检测, 将 cAMP-d2 和 Anti-cAMP-Eu³⁺-Cryptate 分别用 cAMP Lysis & Detection Buffer 稀释 20 倍混匀。每孔加入 5 μ L 稀释后的 cAMP-d2 溶液, 再加入 5 μ L 稀释后的 Anti-cAMP- Eu³⁺-Cryptate 溶液, 震荡 30 秒混匀, 室温避光孵育 1 小时。

3、实验数据处理方法:

使用 Biotek Synergy H1 酶标仪进行 HTRF 的信号读取, 激发波长为 320nm, 发射波长为 620nm 和 665nm。计算信号比值(665nm/620nm*10,000), 并在 GraphPad Prism 6 中将信号比值与样品浓度使用四参数方程进行非线性拟合, 得出 EC₅₀ 值, 具体数值见下表 5 和表 6。

表 5. 人 GLP-1R 和人 GIPR 的激动剂活性测试结果

化合物	人 GLP-1R 活性 (EC ₅₀ nM)	人 GIPR 活性 (EC ₅₀ nM)
-----	--------------------------------------	------------------------------------

天然 GLP-1	0.010	N/A
天然 GIP	N/A	0.011
索马鲁肽	0.024	>10
LY3298176	0.13	0.056
7#	0.021	0.11

表 6. 人 GLP-1R 和人 GIPR 的激动剂活性测试结果

化合物	人 GLP-1R 活性 (EC ₅₀ nM)	人 GIPR 活性 (EC ₅₀ nM)
天然 GLP-1	0.006	N/A
天然 GIP	N/A	0.006
索马鲁肽	0.014	>10.0
LY3298176	0.078	0.031
9#	0.049	0.040
10#	0.065	0.056
12#	0.030	0.170
13#	0.017	0.130
14#	0.013	0.130
15#	0.015	0.230
16#	0.029	0.095
17#	0.022	0.110
18#	0.013	0.060

4、实验结论：

通过对多肽骨架的设计及后续脂肪酸定点修饰，与本领域的许多 GLP-1/GIPR 双激动剂多肽相比，本公开的化合物具有更强的 GLP-1/GIPR 激动剂活性，因此具有更好的治疗代谢类疾病的潜力。另外，LY3298176 显示出对 GIPR 的优先活性，与之不同，本公开的化合物 12# 至 18# 显示出对 GLP-1R 的优先活性。

实施例 5. 部分本公开化合物的稳定性测试

血浆中的稳定性对于治疗性多肽类药物是很重要的，因为多肽类药物很可能对与血浆中的多肽水解酶和蛋白水解酶敏感。在血浆中不稳定的多肽，其半衰期和疗效将受到影响。

1、实验目的：

本实验的目的是测试部分本公开化合物在人类血浆中的稳定性。

2、实验方法：

将 5 μ L 浓度为 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 ng/mL 的样品加入到 45 μ L 的人类血浆中，通过 LC-MS 的方法检测其中化合物的含量并形成标准曲线。将 5 μ L 浓度为 1 mg/mL 的多肽溶液加入到 45 μ L 的人类血浆中。为每个待测化合物准备 5 个样品，并分别于 0 分钟、30 分钟、60 分钟、120 分钟和 240 分钟取出 1 个样品通过 LC-MS 的方法检测其中保留的化合物含量，并以 0 分钟为标准(100%)，计算其他时间点样品的保留的化合物的相对含量。LC-MS 检测化合物的方法为，配制 5% 的乙腈溶液作为溶液 A，配置 95% 的乙腈溶液作为溶液 B，以 0.6mL/min 的流速，以下表 9 所示的时间和溶液配比形成溶液梯度，注入 15 μ L 的

样品, 用 Raptor Biphenyl 2.7 微米检测柱检测化合物的含量, 参见表 7。

表 7. 检测时间点和溶液配比

时间(分钟)	A (%)	B (%)
0.20	95.0	5.00
1.70	5.00	95.0
2.00	5.00	95.0
2.01	95.0	5.00
2.50	95.0	5.00

3、实验结果:

部分本公开化合物在血浆中的稳定性数据如下表 8 所示。

5

表 8. 化合物在血浆中的稳定性实验结果

化合物	血浆保留的化合物的相对含量(%)				
	0 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟
LY3298176	100.00	102.89	114.76	117.59	113.35
7#	100.00	101.45	101.66	103.28	102.15

实验结论:

通过研究发现, 本公开的化合物 7# 相比于化合物 LY3298176 在 4 小时的时间点在人血浆中具有相似的稳定性(相对含量>90%)。

实施例 6. 部分本公开化合物在小鼠体内的药代动力学特性

10

血浆稳定性是影响多肽药物的药代动力学的因素之一。多肽药物在体内的药代动力学还受到其在体内的吸收和清除等因素的影响。

1、实验目的:

本实验的目的是以 Balb/c 小鼠为受试动物, 研究本公开化合物单次静脉注射给药在小鼠体内(血浆)的药代动力学行为。

15

2、实验方法:

20

体重 18 至 30 克周龄 7-9 周的雄性 Balb/c 小鼠采购自上海杰思捷实验动物有限公司(Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd.)。使用含有 20 mM 柠檬酸缓冲液(pH=7.0)配制化合物 7# 后, 按照 30nmol/kg 体重的剂量通过尾静脉注射化合物 7# 进入小鼠体内, 在 0 小时、0.083 小时、0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、24 小时和 32 小时时间点采血 0.2mL。在 4°C 的温度下将采集到的小鼠血通过 6000 rpm 的速度离心 6 分钟分离血浆。采用实施例 3.3 的实验方法检测小鼠血浆中化合物 7# 的含量。

3、实验结果:

通过以上实验方法, 具体数据如下表 9:

25

表 9. 单次静脉注射给药在小鼠体内(血浆)的药代动力学行为

PK 参数	单位	化合物 7#
$T_{1/2}$	h	13.0
AUC_{Inf}	h*ng/mL	16133

4、实验结论：

通过研究发现，本公开的化合物 **7#** 在 小鼠体内静脉注射给药后具有良好的药代动力学特征，表示其在治疗疾病方面具有优势，例如可以支持人体一周一次皮下注射给药。

5 **实施例 7.部分本公开化合物在 小鼠体内的药代动力学特性**

1、实验目的：

本实验的目的是以 Balb/c 小鼠为受试动物，研究本公开化合物单次皮下注射给药在 小鼠体内(血浆)的药代动力学行为。

2、实验方法：

10 体重 18 至 30 克周龄 7-9 周的雄性 Balb/c 小鼠采购自上海杰思捷实验动物有限公司。使用含有 20 mM 柠檬酸缓冲液(pH=7.0)配制化合物 **7#**后，按照 30nmol/kg 体重的剂量通过左侧腹部皮下注射化合物 **7#**进入 小鼠体内，在 0 小时、0.083 小时、0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、24 小时和 32 小时时间点采血 0.2mL。在 4℃ 的温度下将采集到的小鼠血通过 6000 rpm 的速度离心 6 分钟分离血浆。采用实施例 5.2 的实验方法检测 小鼠血浆中化合物 **7#**的含量。

3、实验结果：

通过以上实验方法，具体数据如下表 10 所示：

表 10. 化合物 **7#**在 小鼠体内的药代动力学结果

PK 参数	单位	化合物 7#
$T_{1/2}$	h	10.1
AUC_{inf}	h*ng/mL	14488

4、实验结论：

20 通过研究发现，本公开化合物在 小鼠体内皮下注射给药后具有良好的药代动力学特征，表示其在治疗疾病方面具有优势，例如可以支持人体一周一次皮下注射给药。

实施例 8. 部分本公开化合物的体内药效

1、实验目的：

25 测试部分本公开化合物及化合物 LY3298176 单次皮下给药对正常 小鼠血糖的调节作用。

2、实验方法：

30 周龄 10-12 周的雄性 C57BL/6 小鼠采购自上海杰思捷实验动物有限公司。对 C57BL/6 小鼠皮下注射给予化合物 **7#**或者化合物 LY3298176(剂量：10nmol/kg 体重)以及对照缓冲液后禁食、不禁水，18 小时后通过腹腔注射浓度为 0.2g/mL 的葡萄糖溶液。根据实验设计，在 0 分钟、15 分钟、30 分钟、60 分钟、120 分钟的时间点通过 小鼠尾部采血，测量血糖值。具体方法是用物理方法固定住 小鼠，暴露出尾巴并将尾部剪去少许，挤压尾巴使其出血，弃去第 1 滴血后用罗氏活力型血糖仪检测血糖。根据各点结果计算血糖曲线下面积(AUC)。

3、实验结果：

35 通过以上实验方法，具体数据如下表 11 所示：

表 11. 单次皮下给药后小鼠血糖值的变化

受试化合物	剂量	血糖(mMol/L, 均值±SD)					AUC (mMol/L.hr)
		0 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟	
安慰剂	-	5.3±0.6	20.5±2.0	24.0±1.4	19±1.3	10.9±1.2	34.5±2.4
7#	10nmol/kg	4.4±0.8	6.7±0.8	6.2±1.3	5.7±1.2	3.8±1.1	10.7±1.8
LY3298176	10nmol/kg	3.2±0.2	9.1±1.3	8±1.4	6.4±1.0	4.5±0.7	12.7±1.6

4、实验结论:

在本实验中, 在 10 nmol/kg 体重的剂量下, 本公开的化合物 7# 在正常小鼠上显示出显著的降糖作用, 化合物 7# 组的血糖曲线下面积与安慰剂(即空白溶媒)相比下降超过 60%。

5 实施例 9. 部分本公开化合物的降体重药效

1、实验目的:

测试编号化合物皮下给药对饮食诱导肥胖小鼠体重的调节作用。

2、实验方法:

10 经过高脂食物诱导的肥胖雄性 C57BL/6 小鼠(体重 35-55 克周龄 10-12 周, 购自上海杰思捷实验动物有限公司)。对饮食诱导肥胖的 C57BL/6 小鼠皮下注射给予化合物 LY3298176(10 nmol/kg 体重), 7# (10 nmol/kg 体重), 18#(三个剂量, 分别为 3, 10, 100 nmol/kg 体重, 每 3 天给药一次)。根据实验设计, 在第 0 天, 第 3 天, 第 6 天以此类推至第 27 天称量并记录每只小鼠的体重, 计算每组小鼠体重平均值, 并以第一天体重为标准绘制体重变化曲线。结束后取出小鼠各个部位的脂肪及其它脏器称重, 计算每只小鼠的各部位脂肪脏/脑比, 通过比较每组小鼠不同部位脂肪脏/脑比的变化确定药物对脂肪的作用。

3、实验结果:

通过以上实验方法, 具体数据如下表 12 至表 14 和图 1 所示:

20 表 12. 化合物对诱导肥胖小鼠的降体重作用

	天数	受试化合物 (剂量)	
		安慰剂 (-)	7# (10 nmol/kg)
体重变化 (%, 平均值±SD)	第 1 天	0	0
	第 4 天	-0.9±1.6	-11.0±1.0
	第 7 天	-2.6±1.5	-17.6±2.6
	第 10 天	-3.0±2.4	-22.6±5.9
	第 13 天	-3.5±3.7	-22.3±6.3
	第 16 天	-2.7±4.8	-22.7±6.9
	第 19 天	-2.8±6.7	-25.9±6.2
	第 22 天	-2.5±8.4	-23.9±5.6
	第 25 天	-1.4±8.9	-23.9±5.6
	第 28 天	-2.1±9.6	-25.5±5.3

4、实验结论:

在本实验中, 在 3 nmol/kg、10 nmol/kg 和 100 nmol/kg 的剂量下, 本公开化合

- 物 7#和 18#显示出对高脂食物诱导肥胖小鼠显著的降体重作用，并呈现出显著的剂量相关性。化合物 18#的 10 nmol/kg 剂量受试组的体重在第 27 天下降超过 20.0%，相比之下对照化合物 LY3298176 同等剂量条件下受试组体重下降约为 13.4%。此外，化合物 18#不同剂量受试组各部位脂肪含量(除肩胛骨脂肪外)均相对于安慰剂(即空白溶媒)组显著减少。
- 5

表13 化合物对饮食诱导肥胖小鼠体重变化率的影响(% X ± s, n=7/8)

组别	给药剂量	给药天数														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
正常对照	0	0.7±3.1	1.6±2.5	2.9±1.9	0.7±2.9	0.7±2.8	-0.3±1.8	1.2±2.3	1.1±1.5	1.2±2.5	-0.1±2.4	-0.3±2.7	0±2	-0.2±1.8	0.5±1.9	2.2±1.6
	0.7±0.4	0.3±0.9	1±0.4	0.9±0.9	1.4±1.4	1.6±0.9	2.5±1.8	1.8±1.3	1.7±0.7	2.3±2.1	3.2±1.8	2.7±1.8	3.1±1.2	3.3±1.1		
LY3298176 (10 mmol/kg)	0	-4.2±1	-5.4±0.8	-4.4±1.2	-7.8±1.1	-8.7±2.1	-7.6±2.8	-10.4±2.6	-10.7±3.2	-10.7±3.4	-12.3±3.6	-12.4±3.9	-11.1±4.4	-13.5±4.7	-13.1±5.3	
	0.7±0.4	0.3±0.9	1±0.4	0.9±0.9	1.4±1.4	1.6±0.9	2.5±1.8	1.8±1.3	1.7±0.7	2.3±2.1	3.2±1.8	2.7±1.8	3.1±1.2	3.3±1.1		
18# (3 mmol/kg)	0	-5±0.6	-6.3±1.1	-5.8±1.9	-9.1±2.1	-10.3±3.2	-10±4.4	-13±5.3	-13.9±6.1	-13.9±6.4	-16.6±7.8	-16.4±8.2	-15.7±8.6	-18.2±8.9	-17.1±7.2	
	0.7±0.4	0.3±0.9	1±0.4	0.9±0.9	1.4±1.4	1.6±0.9	2.5±1.8	1.8±1.3	1.7±0.7	2.3±2.1	3.2±1.8	2.7±1.8	3.1±1.2	3.3±1.1		
18# (10 mmol/kg)	0	-6.2±1.1	-8.6±0.9	-9.4±1.6	-12.7±2.4	-14.5±3.3	-15±5.3	-18.3±6.3	-20.1±8.3	-20.1±8.3	-23.4±9.8	-23.9±10.1	-23.5±10.4	-26.4±11.8	-25.1±10.1	
	0.7±0.4	0.3±0.9	1±0.4	0.9±0.9	1.4±1.4	1.6±0.9	2.5±1.8	1.8±1.3	1.7±0.7	2.3±2.1	3.2±1.8	2.7±1.8	3.1±1.2	3.3±1.1		
18# (100 mmol/kg)	0	-6.3±0.5	-10.9±0.8	-13.2±1.1	-15.7±0.9	-19.2±1.3	-21.8±2.3	-24.7±3.3	-27.6±3.7	-29.6±4.7	-31.6±5.3	-33.7±6.3	-34.4±7.3	-35.6±6.3	-36.7±5.3	
	0.7±0.4	0.3±0.9	1±0.4	0.9±0.9	1.4±1.4	1.6±0.9	2.5±1.8	1.8±1.3	1.7±0.7	2.3±2.1	3.2±1.8	2.7±1.8	3.1±1.2	3.3±1.1		

，P<0.01；*，P<0.001，与模型对照组相比

表13(续)

组别	给药后天数													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
正常对照	2.6±2	1.7±1.6	1.2±1.7	1.8±1.1	1.1±0.9	2±2.1	2.9±1.2	2.3±1.7	2.9±1.9	2.8±1.3	3.2±2.1	3.7±1.6	4.3±2.1	5.1±1.9
模型对照	3.6±1	3.5±1.4	4.1±1.4	2.8±1.6	3.2±2	3.2±2.6	3.7±2.6	4±2.5	4.3±2.7	5±2.9	5.2±2.7	5.2±2.9	5.9±3.7	6.6±3.3
LY329														
SI76 (10 mmol/L g)	-11.3±5.5***	-14.3±6***	-14.2±6.6***	-12.8±6.6***	-16.3±6.2***	-15.7±6.6***	-13.8±6.6***	-16.1±6.8***	-15.6±7.1***	-14.1±7.1***	-16.9±7.2***	-16±7.7***	-13.4±7.8***	-15.8±7.6***
18# (3 mmol/L g)	-15.7±7.4***	-18.6±7.4***	-18.3±7.4***	-17.9±7.1***	-20.5±7.5***	-19.8±7.4***	-17.8±7.3***	-19.3±8.2***	-19.1±7.6***	-17.3±7.4***	-19.9±7.6***	-18.8±8.4***	-16.1±7.6***	-19.2±8.4***
18# (10 mmol/L g)	-23.4±9.4***	-26.6±9.7***	-25.7±8.7***	-24.6±8.2***	-27.5±7.6***	-27.3±7.2***	-24.8±6.7***	-28.1±7.4***	-27.1±7.4***	-26±7.1***	-28.5±8.8***	-27.8±8.3***	-24.8±8.4***	-28.2±8.3***
18# (100 mmol/L g)	-35.7±5.6***	-38.2±6.2***	-37.8±6.5***	-37.8±6.5***	-38.5±6.5***	-39±6.5***	-37.4±6.6***	-38.3±6.2***	-38±5.9***	-36.8±5.8***	-38.6±5.7***	-38.9±6.4***	-36.8±5.3***	-37.9±5.7***

， P<0.01; *， P<0.001， 与模型对照组相比

表14. 化合物对饮食诱导肥胖小鼠不同部位脂肪量脂肪比的变化 (% X_{±s}, n=7-8)

组别	肩胛骨脂肪	皮下脂肪	腹股沟脂肪	肠系膜脂肪	肾周脂肪	附睾脂肪
模型对照	51.6±31.8	320.2±54.2	510.2±104.3	220.3±68.6	306.2±67.7	384.1±61.1
LY3298176 (10mmol/kg)	52±26	144.6±75.8***	289.1±169.2**	105.3±93**	163.2±57.9***	316.9±75.6
18# (3 mmol/kg)	48±15.3	129±62***	281.5±140.1**	84.8±41.3***	159.2±87.6***	254.6±113.4*
18# (10 mmol/kg)	43.5±17	122±73.2***	194.4±86.3***	53.3±14.6***	109.4±57.1***	211.7±80.7**
18# (100 mmol/kg)	32.3±7	57.1±21.2***	92±34.5***	27.4±11.1***	46.6±18.2***	102.9±32.2***

*, P<0.05; **, P<0.01; ***, P<0.001, 与模型对照组相比

实施例 10. 本公开化合物对小鼠摄食量的影响

试验期间每日测定各组小鼠的摄食量，结果如表 1 和图 2 所示。

模型对照组 DIO(diet-induced obesity)小鼠整个试验期间平均每日摄食量为 2.5 g，皮下注射不同剂量的化合物 18#或 LY3298176 后，各组小鼠的摄食量均有不同程度的下降。

5 给药后第一天，各给药组小鼠摄食量即明显下降，3、10、100 nmol/kg 化合物 18#组小鼠的摄食量分别为 0.6 g、0.3 g 和 0.2 g，与模型对照组(2.5 g)相比差异显著，且呈现较好的量效关系。

10 模型对照组小鼠给药后 5 天内的累积摄食量为 12.8 g，而 3、10、100 nmol/kg 剂量的化合物 18#组小鼠给药后 5 天内的累积摄食量为 7.2、3.9、1.8 g，明显低于模型对照组，且呈现较好的量效关系。

各给药组的每日摄食量在每次给药后第 1 天开始下降，第 2、3 天开始恢复。每日采食量在给药期间总体呈上升恢复趋势。给药 28 天后，化合物 18#三个剂量组累积摄食量分别为 58.2 g、46.8 g 和 36.7 g，明显低于模型对照组(70.8 g)，并呈现良好的剂量依赖性。因此，化合物 18#可明显降低 DIO 小鼠摄食量。

表15 化合物18#长期用药对DIO小鼠每日摄食量的影响(g, X±s, n=7-8)

组别	给药后天数													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
正常对照	1±1.4 4	4±0.5 4	4.1±0.5 5	3.6±0.8 8	3.2±1 3	3.3±0.5 5	3.4±0.4 4	3.3±0.4 4	3.3±0.7 7	2.8±0.4 4	2.9±1 1	2.2±1.1 3	2.8±0.3 3	3.4±0.5 3
模型对照	2.5±0.4 4	2.4±0.4 4	2.6±0.3 3	2.3±0.3 3	2.8±0.3 3	2.4±0.5 5	2.4±0.3 3	2.3±0.3 3	2.5±0.4 4	2.5±0.4 4	2.8±0.4 4	2.4±0.3 4	2.6±0.5 5	2.5±0.3 3
LY3298176(10 nmol/kg)	0.8±0.2*** 2	1.2±0.2*** 2	2.3±0.3 3	0.9±0.3*** 3	1.8±0.3*** 3	2.3±0.3 3	1.2±0.3*** 3	1.7±0.4 4	2.7±0.3 3	1.2±0.4*** 4	2±0.3* 2	2.8±0.4 4	1.4±0.6*** 6	2±0.5 5
化合物18# (3nmol/kg)	0.6±0.1*** 1	1.3±0.5*** 5	2±0.5 2	1.1±0.4*** 4	2.2±1.3 3	2.1±1.1 1	1.1±0.6*** 6	1.6±0.6* 6	2.5±0.9 9	1.3±0.6*** 6	2±0.3* 2	3±1 3	1.8±1* 1	2.3±1 1
化合物18# (10nmol/kg)	0.3±0.2*** 2	0.6±0.6*** 6	1.1±0.7*** 7	0.7±0.5*** 5	1.1±0.5*** 5	1.5±0.8** 8	0.8±0.4*** 4	1.1±0.7*** 7	2±0.6 2	0.9±0.4*** 4	1.8±0.8** 8	2.4±0.6 6	0.9±0.4*** 4	1.7±0.7* 7
化合物18# (100nmol/kg)	0.2±0.1*** 1	0.1±0.1*** 1	0.4±0.1*** 1	0.4±0.2*** 2	0.6±0.2*** 2	0.7±0.3*** 3	0.5±0.2*** 2	0.7±0.5*** 5	0.9±0.6*** 6	0.9±0.6*** 6	1.1±0.5*** 5	2±1 2	1.3±0.7*** 7	1.7±0.5* 5

*, P<0.05; **, P<0.01; ***, P<0.001, 与模型对照组相比

表15 (续)

组别	给药后天数													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
正常对照	3.7± 0.7	3±0.4	2.6±0. 2	3.3± 0.3	3.1±0.3	3.3± 0.5	3.3± 0.2	2.7±0. 4	3.3±0. 3	3.1± 0.3	3.3±0.8	2.8±0. 8	4.1±0. 3	2.5±0. 3
模型对照	2.7± 0.3	2.1±0. 2	2.7±0. 2	2.3± 0.4	2.5±0.5	2.4± 0.3	2.9± 0.3	2.3±0. 2	2.9±0. 4	2.6± 0.5	2.6±0.3	2.4±0. 4	3±0.5	2.1±0. 3
LY3298176(10n mol/kg)	3±0. 6	1.2±0. 4**	2.1±0. 4	2.9± 1.1	1.2±0.8 ***	2±0. 4	3.3± 0.3	1.4±0. 4**	2.5±0. 5	2.8± 0.4	1.8±0.6	2.4±0. 4	3.9±0. 5	1.4±0. 3
化合物 18# (3mmol/kg)	2.9± 0.7	1.5±0. 7	2.2±0. 5	2.7± 0.3	1.7±0.5 *	2.2± 0.5	3.4± 0.4	1.8±0. 5	2.6±0. 4	2.9± 0.5	1.8±0.8	2.5±0. 9	3.9±0. 5**	1.3±0. 6*
化合物 18# (10mmol/kg)	3±0. 9	1.2±1* *	2.1±0. 9	2.9± 0.8	1.3±0.5 ***	2±0. 5	3.2± 0.6	1±0.4* **	2.3±0. 5	2.5± 0.6	1.6±1.2	2.2±0. 8	3.6±1	1±0.5 ***
化合物 18# (100mmol/kg)	2±0. 4	1±0.3* *	1.6±0. 3**	2±0. 4	1.4±0.2 **	1.8± 0.3	2.4± 0.3	1.4±0. 5**	2.1±0. 5*	2.3± 0.4	1.5±0.3 ***	1.6±0. 4*	2.8±0. 3	1.2±0. 4*

*, P<0.05; **, P<0.01; ***, P<0.001, 与模型对照组相比

实施例 11. 部分本公开化合物对 db/db 小鼠糖代谢水平的改善效果

1、实验目的:

测试编号化合物皮下给药对 db/db 小鼠糖代谢水平的改善效果。

2、实验方法:

- 5 对 C57BL/KsJ-db/db 小鼠皮下注射给予空白溶媒(20 mM 柠檬酸钠+0.05% Tween-80, pH7.5), 化合物 LY3298176 (100 nmol/kg 体重), 和 18#(三个剂量, 分别为 10, 30, 100 nmol/kg 体重), 给药时间分别为第 0, 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24 及第 27 天。各给药组含 10 只 db/db 小鼠。根据实验设计, 在第 0 天, 第 7 天, 第 14 天, 第 21 天和第 28 天针刺取尾静脉血用血糖仪和血糖试纸检测空腹血糖水平, 10 各采血点采血前 6 小时禁食。在第 3 天, 第 10 天, 第 17 天, 第 24 天和第 27 天针刺取尾静脉血用血糖仪检测随机血糖水平。最后, 在第 28 天实验结束后, 所有给药组动物经过 2-5%异氟烷吸入麻醉, 通过眼眶采集 100 μ l EDTA-K2 抗凝全血, 用于糖化血红蛋白的测定。

3、实验结果:

- 15 通过以上实验方法, 具体数据如下表 16 至表 18 所示

表 16. 化合物 18#的长期用药对 db/db 小鼠空腹血糖的影响

给药组	空腹血糖浓度(mMol/L, 平均值 \pm SD)				
	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
空白对照	14.25 \pm 1.27	17.92 \pm 1.33	22.89 \pm 1.88	24.95 \pm 1.52	25.94 \pm 1.32
LY3298176 (100 nmol/kg)	14.35 \pm 1.41	7.44 \pm 0.76	7.56 \pm 0.88	9.42 \pm 1.67	9.89 \pm 1.28***
#18 (10 nmol/kg)	14.77 \pm 1.30	6.05 \pm 0.42	6.30 \pm 0.46	7.89 \pm 0.81	9.41 \pm 0.97***
#18 (30 nmol/kg)	14.13 \pm 1.32	6.21 \pm 0.26	6.40 \pm 0.57	7.03 \pm 0.52	9.68 \pm 1.03***
#18 (100 nmol/kg)	14.67 \pm 1.46	5.85 \pm 0.33	6.25 \pm 0.32	6.13 \pm 0.19	7.89 \pm 0.41***

***: p<0.001 vs 空白对照组。

表 17. 化合物 18#的长期用药对 db/db 小鼠随机血糖的影响

给药组	随机血糖浓度(mMol/L, 平均值 \pm SD)			
	第 0 天	第 10 天	第 17 天	第 24 天
空白对照	23.06 \pm 0.97	26.40 \pm 0.90	27.64 \pm 1.15	30.22 \pm 0.74
LY3298176 (100 nmol/kg)	18.60 \pm 1.52	17.10 \pm 1.96	17.98 \pm 1.37	20.70 \pm 1.27***
#18 (10 nmol/kg)	20.42 \pm 1.56	20.66 \pm 1.48	18.91 \pm 1.33	21.17 \pm 2.07**
#18 (30 nmol/kg)	16.73 \pm 1.59	15.88 \pm 1.86	17.30 \pm 1.17	17.43 \pm 1.92***
#18 (100 nmol/kg)	9.11 \pm 1.25	12.34 \pm 1.12	11.89 \pm 1.15	11.51 \pm 0.95***

： p<0.01 vs 空白对照组； *： p<0.001 vs 空白对照组。

- 20 表 18. 18#长期用药对 db/db 小鼠糖化血红蛋白水平的影响

给药组	糖化血红蛋白(% , 平均值 \pm SD)
空白对照	6.54 \pm 0.17
LY3298176 (100 nmol/kg)	4.58 \pm 0.23**
#18 (10 nmol/kg)	4.71 \pm 0.23***
#18 (30 nmol/kg)	4.53 \pm 0.17***

#18 (100 nmol/kg)	3.78±0.13***
-------------------	--------------

：p<0.01 vs 空白对照组；*：p<0.001 vs 空白对照组。

4、实验结论：

在本实验中，在 10 nmol/kg、30 nmol/kg 和 100 nmol/kg 的剂量下，本公开的化合物 18# 显示出对 db/db 小鼠糖代谢水平优异的改善效果，并呈现出显著的剂量相关性。化合物 18# 100 nmol/kg 剂量受试组的糖化血红蛋白水平在实验结束时为 3.78%，相比之下对照化合物 LY3298176 同等剂量条件下受试组糖化血红蛋白为 4.58%，化合物 18# 改善 db/db 小鼠糖代谢水平的药效在同等剂量条件下显著优于对照化合物 LY3298176。

10 实施例 12 至实施例 16 使用的 GLP-1 类似物均为化合物 18#。

实施例 12. 药物组合物的制备工艺

本公开的药物组合物可以按照如下工艺制备：

步骤一：配制

1. 溶液 1 配制：在容器中加入适量的注射用水并溶解处方量的磷酸氢二钠，
15 加入处方量的 GLP-1 类似物或者最后加入。

2. 溶液 2 配制：分别称取处方量的丙二醇和苯酚，在另一容器中加入到注射用水中搅拌至溶解。

3. 将溶液 2 加入溶液 1 中，搅拌均匀。用盐酸溶液或氢氧化钠溶液将药液 pH 调节至 7.4~7.8，补加注射用水至处方量，搅拌。

20 步骤二：除菌过滤

配制完成后，药液经过除菌滤芯(孔径：0.22 μm)过滤。

对步骤二除菌过滤后的药液进行西林瓶灌装，1.57~1.67mL(目标装量 1.62mL)，轧盖和目检。

实施例 13. 制剂 pH 筛选

25 制备如表 19 所示的制剂，以性状、有关物质和寡聚肽为指标分别考察 pH 为 6.5、7.0、7.5、8.0、8.5 和 9.0 时制剂稳定性情况，结果见表 20。

表 19. 示例性的单位剂量制剂

成分	用量	比例(w/v%)
GLP-1 类似物	5.00 mg	0.500
磷酸氢二钠	0.71 mg	0.071
丙二醇(注射级)	14.0 mg	1.400
苯酚	5.50 mg	0.550
盐酸	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量
注射用水	加至 1mL	N/A

表 20. 溶液 pH 筛选结果

设定 pH	时间点	性状	碱度	有关物质		寡聚肽(%)
				最大单杂	总杂	

设定 pH	时间点	性状	碱度	有关物质		寡聚肽(%)
				(%)	(%)	
pH 6.5	0 天	无色澄明的液体	6.6	0.52	1.6	0.06
	25°C-6 天	白色浑浊的液体	6.7	0.69	1.9	0.07
	25°C-10 天	白色浑浊的液体	6.8	0.73	2.0	0.08
	40°C-6 天	白色浑浊的液体	6.8	0.89	2.6	0.09
	40°C-10 天	白色浑浊的液体	6.8	1.04	2.7	0.15
pH7.0	0 天	无色澄明的液体	7.0	0.52	1.6	0.06
	25°C-6 天	无色澄明的液体	7.0	0.70	1.9	0.07
	25°C-10 天	无色澄明的液体	7.0	0.74	2.0	0.07
	40°C-6 天	无色澄明的液体	7.0	0.95	2.3	0.09
	40°C-10 天	无色澄明的液体	7.0	1.23	2.6	0.14
pH 7.5	0 天	无色澄明的液体	7.5	0.53	1.6	0.06
	25°C-6 天	无色澄明的液体	7.5	0.71	2.0	0.08
	25°C-10 天	无色澄明的液体	7.5	0.75	2.0	0.09
	40°C-6 天	无色澄明的液体	7.5	1.0	2.7	0.15
	40°C-10 天	无色澄明的液体	7.5	1.3	3.1	0.27
pH 8.0	0 天	无色澄明的液体	8.0	0.55	1.8	0.07
	25°C-6 天	无色澄明的液体	8.0	0.67	1.9	0.13
	25°C-10 天	无色澄明的液体	8.0	0.75	2.1	0.16
	40°C-6 天	无色澄明的液体	8.0	0.94	3.0	0.30
	40°C-10 天	无色澄明的液体	8.0	1.2	5.0	0.60
pH8.5	0 天	无色澄明的液体	8.5	0.52	1.6	0.07
	25°C-6 天	无色澄明的液体	8.5	0.69	2.2	0.24
	25°C-10 天	无色澄明的液体	8.5	0.73	2.6	0.39
	40°C-6 天	无色澄明的液体	8.5	0.83	3.6	0.73
	40°C-10 天	无色澄明的液体	8.5	1.2	8.2	1.4
pH 9.0	0 天	无色澄明的液体	9.0	0.52	1.6	0.07
	25°C-6 天	无色澄明的液体	9.0	0.64	2.8	0.59
	25°C-10 天	无色澄明的液体	9.0	0.76	3.9	0.99
	40°C-6 天	无色澄明的液体	9.0	2.28	8.9	1.8
	40°C-10 天	无色澄明的液体	9.0	5.06	17.3	3.2

稳定性试验结果表明,中间体溶液 pH6.5 制剂出现浑浊, pH8.5 及以上制剂有关物质增长幅度较大, pH7.0、pH 7.5 和 pH 8.0 制剂稳定性较好。综合考虑,确认中间体溶液 pH 值可接受范围为 7.0~8.0。

实施例 14. 缓冲液浓度筛选

- 5 以性状、有关物质和寡聚肽为指标分别考察磷酸氢二钠浓度为 0 mM、5 mM、10 mM 和 40 mM 时制剂稳定性情况,结果见表 21。

表 21. 缓冲液浓度筛选结果

磷酸氢二钠 浓度	时间点	性状	碱度	有关物质		寡聚肽 (%)
				最大单杂 (%)	总杂 (%)	

磷酸氢二钠	时间点	性状	碱	有关物质		寡聚肽
0 mM	0 天	无色澄明的液体	7.6	0.52	1.5	0.07
	25°C-6 天	无色澄明的液体	7.6	0.71	2.0	0.09
	25°C-10 天	无色澄明的液体	7.5	0.74	2.0	0.09
	40°C-6 天	无色澄明的液体	7.5	1.0	2.6	0.12
	40°C-10 天	无色澄明的液体	7.5	1.3	3.2	0.19
5 mM	0 天	无色澄明的液体	7.5	0.53	1.6	0.06
	25°C-6 天	无色澄明的液体	7.5	0.71	2.0	0.08
	25°C-10 天	无色澄明的液体	7.5	0.75	2.0	0.09
	40°C-6 天	无色澄明的液体	7.5	1.0	2.7	0.15
	40°C-10 天	无色澄明的液体	7.5	1.3	3.1	0.27
10 mM	0 天	无色澄明的液体	7.6	0.53	1.6	0.07
	25°C-6 天	无色澄明的液体	7.6	0.73	2.2	0.09
	25°C-10 天	无色澄明的液体	7.6	0.75	2.0	0.11
	40°C-6 天	无色澄明的液体	7.6	1.0	2.8	0.18
	40°C-10 天	无色澄明的液体	7.5	1.3	3.4	0.27
40 mM	0 天	无色澄明的液体	7.6	0.55	1.8	0.07
	25°C-6 天	无色澄明的液体	7.6	0.71	2.0	0.09
	25°C-10 天	无色澄明的液体	7.6	0.75	2.1	0.13
	40°C-6 天	无色澄明的液体	7.6	0.99	2.9	0.23
	40°C-10 天	无色澄明的液体	7.6	1.3	3.8	0.35

试验结果表明，添加磷酸氢二钠的制剂较不添加磷酸氢二钠(0 mM)的制剂中的寡聚肽增长略快，其中磷酸氢二钠浓度较高的 40 mM 制剂寡聚肽增长幅度较大，5 mM 和 10 mM 制剂寡聚肽增长幅度较小，各制剂寡聚肽均在限度范围内。

实施例 15. 抑菌剂用量筛选

5 GLP-1 类似物注射液可以是单剂量的形式，也可以是多剂量包装形式使用，为保证使用期间对无菌的要求，需要添加抑菌剂，抑菌剂的用量应能抑制注射液中微生物的生长。选择浓度为 5.5 mg/mL 的苯酚，以该浓度为 100%，按照相对浓度的 80%、100%、120%制备制剂，进行抑菌效力考察，结果见表 22。

表 22. 抑菌剂用量筛选结果

苯酚含量 4.4 mg/mL		减少的 lg 值 ¹				
		6h	24h	7d	14d	28d
细菌	铜绿假单胞菌	1.25	3.66	5.66	-	5.66
	金黄色葡萄球菌	1.22	2.98	5.76	-	5.76
真菌	白色念珠菌	-	-	3.58	5.11	5.11
	黑曲霉菌	-	-	5.08	5.08	5.08
苯酚含量 5.5 mg/mL		减少的 lg 值				
		6h	24h	7d	14d	28d
细菌	铜绿假单胞菌	2.1	5.66	5.66	-	5.66
	金黄色葡萄球菌	2.14	4.04	5.76	-	5.76
真菌	白色念珠菌	-	-	5.11	5.11	5.11
	黑曲霉菌	-	-	5.08	5.08	5.08

苯酚含量 6.6 mg/mL		减少的 lg 值				
		6h	24h	7d	14d	28d
细菌	铜绿假单胞菌	5.66	5.66	5.66	-	5.66
	金黄色葡萄球菌	3.77	5.76	5.76	-	5.76
真菌	白色念珠菌	-	-	5.11	5.11	5.11
	黑曲霉菌	-	-	5.08	5.08	5.08

备注 1: 各间隔时间测定的菌数 lg 值与 1ml(g)供试品中接种的菌数 lg 值的相差值。

试验结果表明对于 GLP-1 类似物的制剂, 苯酚含量为 4.40 mg/mL~6.60 mg/mL 时, 均具有抑菌效力; 苯酚浓度为 5.50 mg/mL 和 6.60 mg/mL 时抑菌效力更优。

实施例 16.GLP-1 类似物浓度筛选

- 5 以丙二醇作为渗透压调节剂, 分别配制 GLP-1 类似物浓度为 2 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、8 mg/mL 和 10 mg/mL 的样品, 制剂如表 23 所示。

表 23. 25°C 稳定性结果

GLP-1 类似物浓度	时间点		性状	碱度	有关物质(%)		寡聚肽 (%)
					最大单杂	总杂	
2 mg/mL	起始		无色澄明的液体	7.6	0.65	1.8	0.07
	25°C	1M	无色澄明的液体	/	0.86	2.1	0.20
		3M	无色澄明的液体	7.5	1.4	3.8	0.48
		4M	无色澄明的液体	7.5	1.7	4.4	0.65
4 mg/mL	起始		无色澄明的液体	7.6	0.67	2.1	0.07
	25°C	1M	无色澄明的液体	7.5	0.87	2.1	0.14
		3M	无色澄明的液体	7.5	1.4	3.9	0.27
		4M	无色澄明的液体	7.5	1.7	4.1	0.39
5 mg/mL	起始		无色澄明的液体	7.6	0.64	2.1	0.08
	25°C	3M	无色澄明的液体	7.6	1.4	4.1	0.21
6 mg/mL	起始		无色澄明的液体	7.5	0.64	1.7	0.07
	25°C	1M	无色澄明的液体	7.5	0.78	1.8	0.12
		3M	无色澄明的液体	7.5	1.4	3.7	0.23
		4M	无色澄明的液体	7.5	1.7	4.2	0.28
8 mg/mL	起始		无色澄明的液体	7.6	0.63	0.63	1.8
	25°C	1M	无色澄明的液体	7.6	0.86	2.2	0.12
		3M	无色澄明的液体	7.6	1.4	3.7	0.22
		4M	无色澄明的液体	7.6	1.7	4.3	0.28
10 mg/mL	起始		无色澄明的液体	7.6	0.63	0.63	1.8
	25°C	1M	无色澄明的液体	7.6	0.85	2.1	0.13
		3M	无色澄明的液体	7.6	1.4	3.7	0.22
		4M	无色澄明的液体	7.6	1.7	4.3	0.28

由上表中数据可知,

- (1) 各浓度样品起始均为无色澄明液体, 说明 GLP-1 类似物溶解情况良好, 且各浓度样品的 pH、有关物质、寡聚肽均无显著差异。

(2) 25℃条件下放置 3 个月，各浓度样品均为无色澄明液体，pH 值、有关物质的增长趋势无显著差异。样品浓度越高，寡聚肽含量越低。各浓度组杂质增长无显著差异，5~10 mg/mL 浓度杂质和寡聚肽增长无显著差异。

(3) 此外，我们发现，各浓度样品在 40℃放置 10 天、30 天，pH 值和有关物质的增长趋势也无显著差异。

尝试用渗透压调节剂甘油和甘露醇替代丙二醇制备 GLP-1 类似物制剂，一个示例性的单位剂量制剂如表 24 所示：

表 24. 示例性的单位剂量制剂

GLP-1 类似物浓度	6 mg/mL		10 mg/mL				
GLP-1 类似物	6.00 mg	6.00 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
磷酸氢二钠	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg
甘油	20 mg	/	20 mg	/	/	/	/
甘露醇	/	45 mg	/	45 mg	36.0 mg	31.5 mg	27.0 mg
苯酚	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
注射用水至	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL

10 对样品在 40℃下的稳定性进行考察，稳定性结果如表 25 所示。

表 25. 40℃稳定性结果

GLP-1 类似物浓度	渗透压调节剂	时间点	性状	碱度	有关物质		寡聚肽%	含量%	渗透压 (mOsm)	
					最大单杂%	总杂%				
6 mg/mL	甘油	0 天	无色澄明的液体	7.6	0.65	2.1	0.08	101.1	316	
		40℃	10 天	无色澄明的液体	7.5	1.4	4.4	0.60		96.6
			30 天	无色澄明的液体	7.5	2.6	10.1	1.0		91.8
	甘露醇	0 天	无色的澄明液体	7.7	0.63	1.9	0.08	101.1	353	
		40℃	10 天	无色的澄明液体	7.5	1.3	3.7	0.23		98.6
			30 天	淡黄色	7.5	2.6	8.8	0.56		93.8

			天	的澄明液体						
10 mg/mL	甘油	0天		无色澄明的液体	7.7	0.63	1.9	0.08	101.1	332
		40℃	10天	无色澄明的液体	7.6	1.9	5.4	0.71	96.3	
			30天	淡黄色的澄明液体	7.6	2.7	11.6	1.2	91.4	
	甘露醇	0天		无色的澄明液体	7.7	0.63	2.0	0.08	101.9	101.8
		40℃	10天	无色的澄明液体	7.6	1.3	3.9	0.24	97.4	
			30天	淡黄色的澄明液体	7.6	2.5	9.7	0.60	93.6	

由上表中数据可知，

(1) 各制剂起始均为无色澄明液体，GLP-1 类似物溶解情况良好。各制剂样品的 pH、有关物质、寡聚肽和含量均无显著差异。

(2) 各制剂样品在 40℃ 下放置 30 天，仍为澄明液体，均未观察到颗粒状或片状物体出现。其中，以甘露醇作为渗透压调节剂的两组制剂和以甘油作为渗透压调节剂的一组制剂均呈淡黄色，但这一颜色变化极不明显。与使用甘露醇作为渗透压调节剂的制剂相比，以甘油作为渗透压调节剂的制剂有关物质和寡聚肽增长更显著，含量下降也更显著。

由于甘露醇用量为 4.5%w/v 时样品的渗透压值在 350mOsm 以上，高于皮下注射途径适宜的渗透压范围(300±30mOsm)，减少甘露醇的用量，制备样品，一个示例性单位剂量制剂如表 26 所示，对样品在 40℃ 下的稳定性进行考察，稳定性结果如表 27 所示。

表 26. 示例性的单位剂量制剂

GLP-1 类似物 浓度	10 mg/mL		
GLP-1 类似物	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
磷酸氢二钠	0.71 mg	0.71 mg	0.71 mg
甘露醇	36.0 mg	31.5 mg	27.0 mg
苯酚	5.50 mg	5.50 mg	5.50 mg
氢氧化钠	适量	适量	适量
盐酸	适量	适量	适量
注射用水至	1mL	1mL	1mL

表 27. 40°C 稳定性结果

GLP-1 类似物 浓度	渗透压 调节剂	时间点		性状	碱 度	有关物质		寡聚 肽 %	含 量 %	渗透压 (mOsm)	
						最大 单 杂 %	总杂 %				
10 mg/mL	甘露醇 (3.60% w/v)	0 天		无色的 澄 明 液 体	7.5	0.64	1.8	0.07	100.4	309	
		40°C	10 天	无色的 澄 明 液 体	7.6	1.3	4.0	0.22	97.1		
			30 天	浅黄 色 的 澄 明 液 体	7.6	2.6	7.4	0.72	89.0		
	甘露醇 (3.15% w/v)	0 天		无色的 澄 明 液 体	7.7	0.66	1.9	0.07	100.8	286	
		40°C	10 天	无色的 澄 明 液 体	7.7	1.4	4.1	0.21	98.2		
			30 天	浅黄 色 的 澄 明 液 体	7.6	2.6	7.5	0.63	92.5		
	甘露醇 (2.70% w/v)	无法完全溶解									

由上表中数据可知，

(1) 以甘露醇作为渗透压调节剂，甘露醇用量为 3.15%w/v 和 3.6%w/v 均可以使 10 mg/mL 浓度的 GLP-1 类似物完全溶解，GLP-1 类似物溶解情况良好。各制剂样品的 pH、有关物质、寡聚肽和含量均无显著差异。

(2) 在 40°C 下放置 30 天，甘露醇用量为 3.15%w/v 和 3.6%w/v 制剂样品均为浅黄色的澄明液体，但这一颜色变化极不明显，未观察到可见异物。甘露醇用量为 3.15%w/v 制剂寡聚肽增长及含量下降更缓慢。

10

虽然为了清楚的理解，已经借助于附图和实例详细描述了上述发明，但是描述和实例不应当解释为限制本公开的范围。本文中引用的所有专利和科学文献的公开内容通过引用完整地清楚结合。

权利要求书:

1. 一种药物组合物, 其包含:

(a)通式(I)所示的 GLP-1 类似物或其可药用盐,

5 $R_1-X_1-X_2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X_{10}-Ser-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-X_{20}-Glu-Phe-X_{23}-X_{24}-Trp-Leu-X_{27}-X_{28}-X_{29}-X_{30}-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R_2$

(I)

其中:

10 R_1 是 H、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基、pGlu 或不存在;
 R_2 是 $-NH_2$ 、 $-OH$ 或不存在;

X_1 、 X_2 、 X_{10} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} 、 X_{17} 、 X_{18} 、 X_{19} 、 X_{20} 、 X_{23} 、 X_{24} 、 X_{27} 、 X_{28} 、 X_{29} 和 X_{30} 独立选自任意天然或非天然氨基酸残基; 和

15 (b)缓冲剂, 其中所述缓冲剂选自醋酸盐缓冲剂、组氨酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、琥珀酸盐缓冲剂和枸橼酸盐缓冲剂中的任一种, 优选磷酸盐缓冲剂, 更优选磷酸氢二钠。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中:

20 X_1 为 Tyr 或 His; X_2 为 Aib 或 D-Ala; X_{10} 为 Val 或 Tyr 或 Y1; X_{12} 为 Ser 或 Ile 或 Y1; X_{13} 为 Tyr 或 Ala 或 Y1; X_{14} 为 Leu 或 Nle 或 Y1; X_{15} 为 Asp 或 Glu; X_{16} 为 Arg、Glu、Gly、Lys 或 Aib 或 Y1; X_{17} 为 Glu、Ile 或 Gln 或 Y1; X_{18} 为 Ala、Aib 或 His; X_{19} 为 Ala、Aib 或 Gln; X_{20} 为 Gln、Glu、Lys; X_{23} 为 Ile 或 Val; X_{24} 为 Ala、Asn 或 Gln; X_{27} 为 Val 或 Leu; X_{28} 为 Arg 或 Ala; X_{29} 为 Gly 或 Gln; X_{30} 为 Gly、Lys;

25 Y1 是在侧链上包含取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基具有式 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a\text{-(}\gamma\text{-Glu)}_b\text{-CO-(CH}_2\text{)}_c\text{-COOH}$;

a 为 1-3 的整数;

b 为 1 或 2;

c 为 10-30 的整数。

30

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物, 其中:

X_1 为 Tyr; X_2 为 Aib; X_{10} 为 Tyr; X_{12} 为 Ile; X_{13} 为 Tyr; X_{14} 为 Y1; X_{15} 为 Asp 或 Glu; X_{16} 为 Arg 或 Lys; X_{17} 为 Ile; X_{18} 为 Ala; X_{19} 为 Ala; X_{20} 为 Gln; X_{23} 为 Ile 或 Val; X_{24} 为 Asn; X_{27} 为 Ile 或 Leu; X_{28} 为 Ala; X_{29} 为 Gly; X_{30} 为 Gly;

35 Y1 如权利要求 2 所限定。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物, 其中:

X_{16} 为 Lys; X_{23} 为 Val; X_{27} 为 Leu。

40 5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中:

X₁为 Tyr; X₂为 Aib 或 D-Ala; X₁₀为 Y1; X₁₂为 Ile; X₁₃为 Tyr; X₁₄为 Leu 或 Nle; X₁₅为 Glu; X₁₆为 Arg 或 Lys; X₁₇为 Ile; X₁₈为 Ala; X₁₉为 Ala; X₂₀为 Gln 或 Lys; X₂₃为 Ile 或 Val; X₂₄为 Asn 或 Gln; X₂₇为 Ile 或 Leu; X₂₈为 Ala; X₂₉为 Gly; X₃₀为 Gly;

5 Y1 如权利要求 2 所限定。

6. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中:

X₁为 Tyr; X₂为 Aib 或 D-Ala; X₁₀为 Tyr; X₁₂为 Y1; X₁₃为 Tyr; X₁₄为 Leu 或 Nle; X₁₅为 Glu; X₁₆为 Arg 或 Lys; X₁₇为 Ile; X₁₈为 Ala; X₁₉为 Ala; X₂₀为
10 Gln 或 Lys; X₂₃为 Ile 或 Val; X₂₄为 Asn 或 Gln; X₂₇为 Ile 或 Leu; X₂₈为 Ala; X₂₉为 Gly; X₃₀为 Gly;

Y1 如权利要求 2 所限定。

7. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中:

X₁为 Tyr; X₂为 Aib 或 D-Ala; X₁₀为 Tyr; X₁₂为 Ile; X₁₃为 Y1; X₁₄为 Leu 或 Nle; X₁₅为 Glu; X₁₆为 Arg 或 Lys; X₁₇为 Ile; X₁₈为 Ala; X₁₉为 Ala; X₂₀为
15 Gln 或 Lys; X₂₃为 Ile 或 Val; X₂₄为 Asn 或 Gln; X₂₇为 Ile 或 Leu; X₂₈为 Ala; X₂₉为 Gly; X₃₀为 Gly;

Y1 如权利要求 2 所限定。

20

8. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中:

X₁为 Tyr; X₂为 Aib 或 D-Ala; X₁₀为 Tyr; X₁₂为 Ile; X₁₃为 Tyr; X₁₄为 Y1; X₁₅为 Glu; X₁₆为 Arg 或 Lys; X₁₇为 Ile; X₁₈为 Ala; X₁₉为 Ala; X₂₀为 Gln 或 Lys; X₂₃为 Ile 或 Val; X₂₄为 Asn 或 Gln; X₂₇为 Ile 或 Leu; X₂₈为 Ala; X₂₉为 Gly;
25 X₃₀为 Gly;

Y1 如权利要求 2 所限定。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物, 其中:

X₂为 Aib; X₂₀为 Gln; X₂₄为 Asn。

30

10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中:

X₁为 Tyr; X₂为 Aib 或 D-Ala; X₁₀为 Tyr; X₁₂为 Ile; X₁₃为 Tyr; X₁₄为 Leu 或 Nle; X₁₅为 Glu; X₁₆为 Y1; X₁₇为 Ile; X₁₈为 Ala; X₁₉为 Ala; X₂₀为 Gln 或 Lys; X₂₃为 Ile 或 Val; X₂₄为 Asn 或 Gln; X₂₇为 Ile 或 Leu; X₂₈为 Ala; X₂₉为
35 Gly; X₃₀为 Gly;

Y1 如权利要求 2 所限定。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物, 其中:

X₂为 Aib; X₁₄为 Leu; X₂₀为 Gln; X₂₄为 Asn。

40

12. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中:

X₁ 为 Tyr; X₂ 为 Aib 或 D-Ala; X₁₀ 为 Tyr; X₁₂ 为 Ile; X₁₃ 为 Tyr; X₁₄ 为 Leu 或 Nle; X₁₅ 为 Glu; X₁₆ 为 Arg 或 Lys; X₁₇ 为 Y1; X₁₈ 为 Ala; X₁₉ 为 Ala; X₂₀ 为 Gln 或 Lys; X₂₃ 为 Ile 或 Val; X₂₄ 为 Asn 或 Gln; X₂₇ 为 Ile 或 Leu; X₂₈ 为 Ala; X₂₉ 为 Gly; X₃₀ 为 Gly;

Y1 如权利要求 2 所限定。

13. 根据权利要求 2-12 中任一项所述的药物组合物, 其中: a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16-20 的整数。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物, 其中: c 为 16、18 或 20。

15. 根据权利要求 2-14 中任一项所述的药物组合物, 其中: Y1 是在侧链上包含取代基的 Lys 残基, 所述取代基具有式 {[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH;

a 为 2;

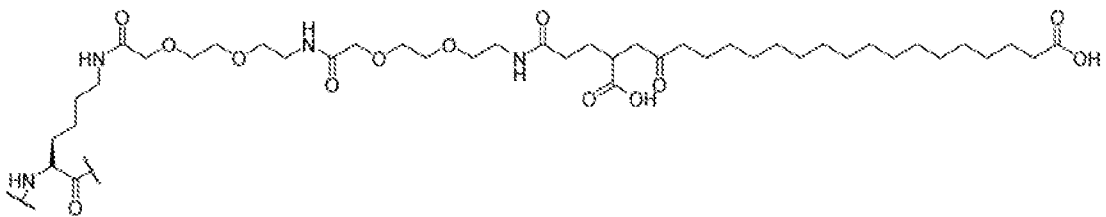
b 为 1 或 2;

c 为 16 或 18。

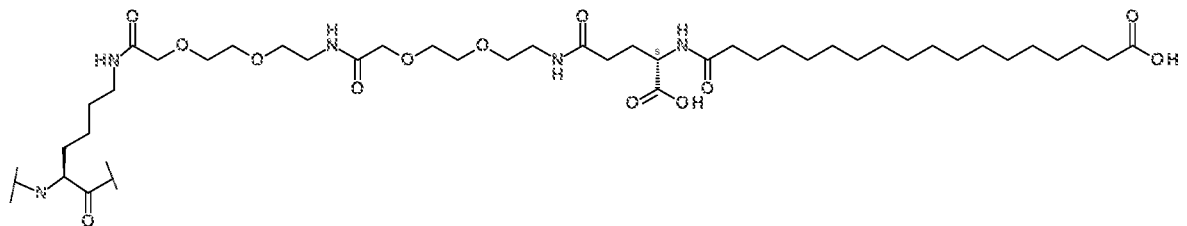
16. 根据权利要求 2-15 中任一项所述的药物组合物, 其中: 所述取代基通过酰胺键共价连接至所述侧链上的氨基。

17. 根据权利要求 2-16 中任一项所述的药物组合物, 其中: Y1 为 K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)或 K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH),

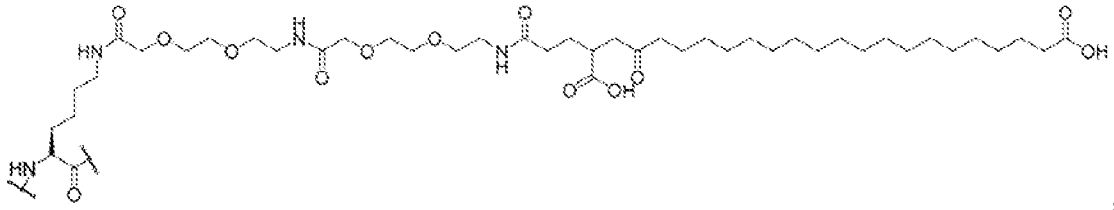
其中, K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)具有如下结构:



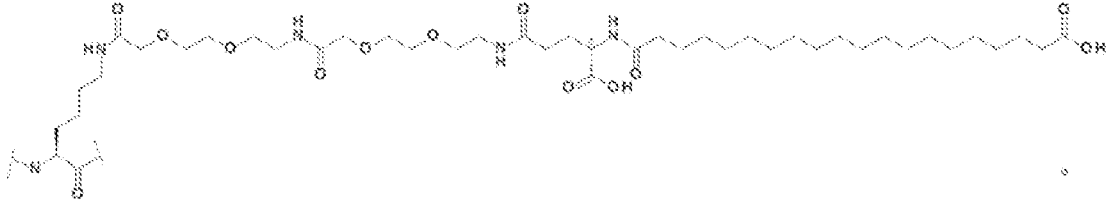
优选具有如下结构:



K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)具有如下结构:



优选具有如下结构：



5 18. 根据权利要求 2-17 中任一项所述的药物组合物，其中：所述取代基通过酰胺键共价连接至所述侧链上的 ε 氨基。

19. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：所述的 GLP-1 类似物具有 SEQ ID NO: 20 所示的序列；

10 优选地，所述的 GLP-1 类似物选自如下编号 1 至 18 任一所示的化合物：

- 1 H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 2 H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 3 H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 4 H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 5 H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 6 H-YAibEGTFTSDYSIYKDRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 7 H-YAibEGTFTSDYSIYKDKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 8 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 9 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 10 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 11 H-YAibEGTFTSDYSIYLEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 12 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 13 H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 14 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 15 H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 16 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 17 H-YAibEGTFTSDYSIYKERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 18 H-YAibEGTFTSDYSIYKEKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

20. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：所述的 GLP-1 类似物选自如下编号 1# 至 18# 任一所示的化合物：

- 1# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 2# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 3# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂

- 4# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 5# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 6# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 7# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 8# H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 9# H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 10# H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 11# H-YAibEGTFTSDYSIYLEK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 12# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 13# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 14# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 15# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 16# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 17# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
- 18# H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂。

21. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中：所述 GLP-1 类似物选自图 3 中 7#、12#、13#、14#、15#、16#、17#、或 18#所示的化合物。

5 22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的药物组合物，其中：所述药物组合物还包含渗透压调节剂；

优选地，所述渗透调节剂选自丙二醇、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、枸橼酸钠、硼酸和酒石酸钠中的一种或多种；

10 更优选地，所述渗透压调节剂为丙二醇、氯化钠或甘露醇；
最优选地所述渗透压调节剂为丙二醇或氯化钠。

23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的药物组合物，其中：所述药物组合物还包含抑菌剂；

15 优选地，所述抑菌剂选自苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2-苯氧乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2-苯乙醇、苯甲醇、乙醇、氯丁醇以及硫柳汞、溴硝丙二醇、苯甲酸、咪脲、氯己定、脱氢乙酸钠、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯、苄索氯铵或其混合物，

更优选地，所述抑菌剂为苯酚。

20

24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的药物组合物，其中：所述药物组合物还包含 pH 调节剂；优选地所述 pH 调节剂为氢氧化钠和/或盐酸。

25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的药物组合物，其中：所述药物组合物的 pH 为 7.0 至 8.0；优选为 7.1 至 7.7，最优选为约 7.5 或约 7.4。

26. 根据权利要求 1-25 中任一项所述的药物组合物，其中所述 GLP-1 类似物或其可药用盐的浓度为 0.1 mg/mL 至 500 mg/mL，优选为 1.0 mg/mL 至 100 mg/mL，更优选地为 1.0 mg/mL 至 30.0 mg/mL，最优选为 2.0 mg/mL 至 10.0 mg/mL。

27. 根据权利要求 1-26 中任一项所述的药物组合物，其中药物组合物中缓冲剂的浓度为 1.0 mM 至 35.0 mM，优选 1.0 mM 至 25.0 mM，更优选 2.0 mM 至 10.0 mM。

28. 根据权利要求 22-27 中任一项所述的药物组合物，其中：药物组合物中丙二醇的浓度为 10 mg/mL 至 20 mg/mL，优选为 12 mg/mL 至 16 mg/mL，更优选为约 14 mg/mL；或者药物组合物中甘露醇的浓度为 30 mg/mL 至 45 mg/mL，优选为 30 mg/mL 至 40 mg/mL，更优选为约 31.5 mg/mL；或者药物组合物中氯化钠的浓度为 2 mg/mL 至 18 mg/mL，优选为 8 mg/mL 至 10 mg/mL，更优选为约 9 mg/mL。

29. 根据权利要求 23-28 中任一项所述的药物组合物，其中：药物组合物中抑菌剂的浓度为 4.0 mg/mL-7.0 mg/mL，优选 4.4 mg/mL-6.8 mg/mL，更优选为 5.5 mg/mL 至 6.6 mg/mL，最优选为约 5.5 mg/mL。

30. 一种药物组合物，其包含：
图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐；
磷酸二氢钠；和
丙二醇，甘露醇或氯化钠；
可选地，所述药物组合物进一步包含苯酚。

31. 根据权利要求 30 所述的药物组合物，其包含 A)-J)中任一种，且所述药物组合物 pH 为 6.5 至 9.0，其中：

A) 1.0 mg/mL 至 100 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，1.0 mM 至 35.0 mM 磷酸二氢钠，和 10 mg/mL 至 20 mg/mL 丙二醇或者 30 mg/mL 至 40 mg/mL 甘露醇；或者包含：

B) 1.0 mg/mL 至 100 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，1.0 mM 至 35.0 mM 磷酸二氢钠，和 2 mg/mL 至 18 mg/mL 氯化钠；或者包含：

C) 1.0 mg/mL 至 100 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐，1.0 mM 至 35.0 mM 磷酸二氢钠；

10 mg/mL 至 20 mg/mL 丙二醇, 或 15 mg/mL 至 45 mg/mL 甘露醇, 或 2 mg/mL 至 18 mg/mL 氯化钠;

可选地, 所述药物组合物进一步包含抗菌剂, 所述抑菌剂例如 4.0 mg/mL-7.0 mg/mL 苯酚

5 D) 1.0 mg/mL 至 30.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐;

1.0 mM 至 25.0 mM 磷酸二氢钠;

11 mg/mL 至 18 mg/mL 丙二醇, 或 20 mg/mL 至 40 mg/mL 甘露醇, 或 3 mg/mL 至 15 mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.2 mg/mL-6.9 mg/mL 苯酚;

10 且所述药物组合物 pH 为 7.0 至 8.0。

E) 2.0 mg/mL 至 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐,

2.0 mM 至 10.0 mM 磷酸二氢钠;

12 mg/mL 至 16 mg/mL 丙二醇, 或 25 mg/mL 至 35 mg/mL 甘露醇, 或 8 mg/mL 至 10 mg/mL 氯化钠;

15 可选的抗菌剂, 例如 4.4 mg/mL-6.8 mg/mL 苯酚;

且所述药物组合物 pH 为 7.1 至 7.7。

F) 1.0 mg/mL 至 100 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐,

1.0 mM 至 35.0 mM 磷酸二氢钠;

20 10 mg/mL 至 20 mg/mL 丙二醇, 或 15 mg/mL 至 45 mg/mL 甘露醇, 或 2 mg/mL 至 18 mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.0 mg/mL-7.0 mg/mL 苯酚;

和注射用水;

且所述药物组合物 pH 为 6.5 至 9.0。

G) 1.0 mg/mL 至 30.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐;

25 1.0 mM 至 25.0 mM 磷酸二氢钠;

11 mg/mL 至 18 mg/mL 丙二醇, 或 20 mg/mL 至 40 mg/mL 甘露醇, 或 3 mg/mL 至 15 mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.2 mg/mL-6.9 mg/mL 苯酚;

和注射用水;

30 且所述药物组合物 pH 为 7.0 至 8.0。

H) 2.0 mg/mL 至 20.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐,

2.0 mM 至 10.0 mM 磷酸二氢钠;

12 mg/mL 至 16 mg/mL 丙二醇, 或 25 mg/mL 至 35 mg/mL 甘露醇, 或 7 mg/mL 至 10 mg/mL 氯化钠;

35 可选的抗菌剂, 例如 4.4 mg/mL-6.8 mg/mL 苯酚;

和注射用水;

且所述药物组合物 pH 为 7.1 至 7.7。

I) 5.0 mg/mL 至 15.0 mg/mL 或 5.0 mg/mL 至 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐,

5.0 mM 至 10.0 mM 磷酸二氢钠;

12 mg/mL 至 16 mg/mL 丙二醇, 或 7 mg/mL 至 10 mg/mL 氯化钠, 或 8 mg/mL 至 9mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.4 mg/mL-6.8 mg/mL 苯酚;

5 和注射用水;

且所述药物组合物 pH 为 7.1 至 7.7。

J) 5.0 mg/mL 至 15.0 mg/mL 或 5.0 mg/mL 至 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐,

4.0 mM 至 8.0 mM 或 4.0 mM 至 6.0 mM 磷酸二氢钠;

10 12 mg/mL 至 16 mg/mL 丙二醇, 或 7 mg/mL 至 10 mg/mL 氯化钠, 或 8 mg/mL 至 9mg/mL 氯化钠;

可选的抗菌剂, 例如 4.4 mg/mL-6.8 mg/mL 苯酚;

和注射用水;

且所述药物组合物 pH 为 7.1 至 7.7。。

15

32. 根据权利要求 30-31 中任一项所述的药物组合物, 其中:

(1) 所述药物组合物包含约 2.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐, 约 5.0 mM 磷酸二氢钠, 约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇, 和约 5.5 mg/mL 苯酚, 且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4;

20 (2) 所述药物组合物包含约 4.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐, 约 5.0 mM 磷酸二氢钠, 约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇, 和约 5.5 mg/mL 苯酚, 且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4;

(3) 所述药物组合物包含约 5.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐, 约 5.0 mM 磷酸二氢钠, 约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇, 和约 5.5 mg/mL 苯酚, 且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4;

(4)所述药物组合物包含约 6.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐, 约 5.0 mM 磷酸二氢钠, 约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇和约 5.5 mg/mL 苯酚, 且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4;

30 (5)所述药物组合物包含约 8.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐, 约 5.0 mM 磷酸二氢钠, 约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇和约 5.5 mg/mL 苯酚, 且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4;

(6)所述药物组合物包含约 10.0 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐, 约 5.0 mM 磷酸二氢钠, 约 14.0 mg/mL 丙二醇或者约 31.5 mg/mL 甘露醇和约 5.5 mg/mL 苯酚, 且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4

35 或者

(7)药物组合物包含约 2.0 mg/mL、约 4.0 mg/mL、约 5.0 mg/mL、约 6.0 mg/mL、约 8.0 mg/mL、10 mg/mL 或约 20 mg/mL 图 3 中 18#所示的化合物或其可药用盐, 约 5.0 mM 磷酸二氢钠, 约 9 mg/mL 氯化钠, 和任选地约 5.5 mg/mL 苯酚, 且所述药物组合物 pH 为约 7.5 或约 7.4。

33. 一种制备根据权利要求 1-32 中任一项所述的药物组合物的方法，包括将所述 GLP-1 类似物或其可药用盐溶解的步骤。

5 34. 一种冻干制剂，所述冻干制剂复溶后可形成权利要求 1-32 中任一项所述的药物组合物，或所述冻干制剂通过将权利要求 1-32 中任一项所述的药物组合物经冷冻干燥获得。

10 35. 一种复溶溶液，其中所述复溶溶液是通过将权利要求 17 所述的冻干制剂经复溶制备获得。

36. 一种制品，其包括容器，该容器中装有如权利要求 1 至 32 中任一项所述的药物组合物，权利要求 34 所述的冻干制剂，或权利要求 35 所述的复溶溶液。

15 37. 根据权利要求 1-33 中任一项所述的药物组合物、权利要求 34 所述的冻干制剂、权利要求 35 的复溶溶液或权利要求 36 的制品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、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的药物中的用途。

20

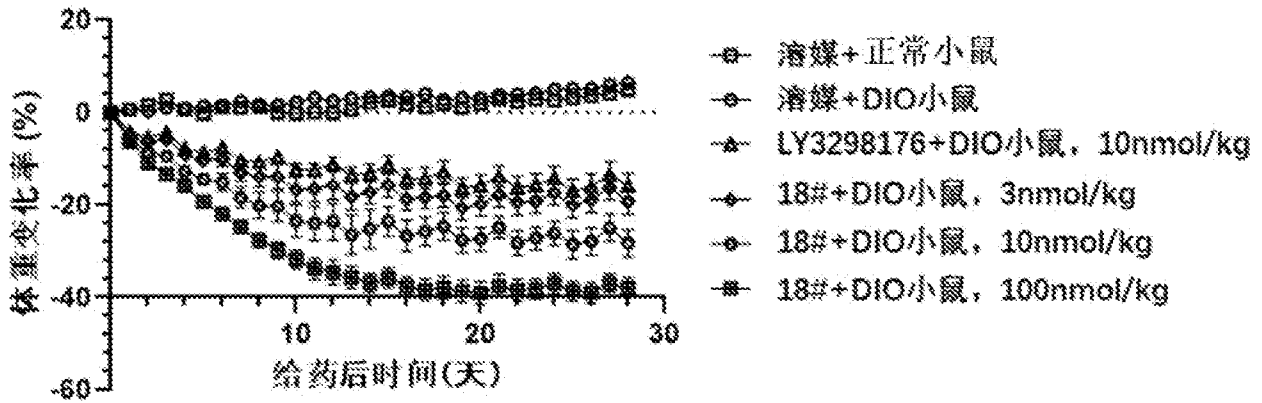


图 1

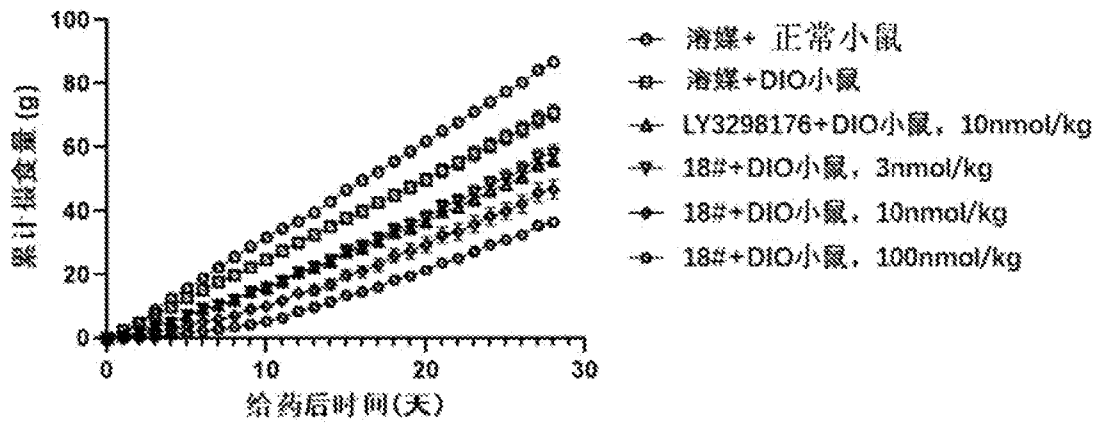
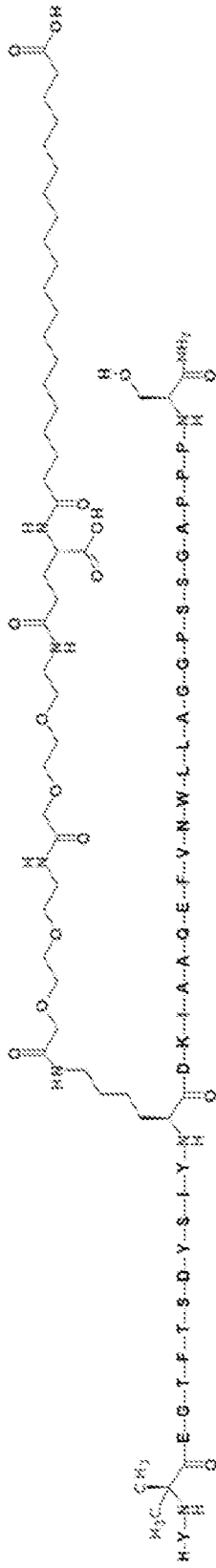
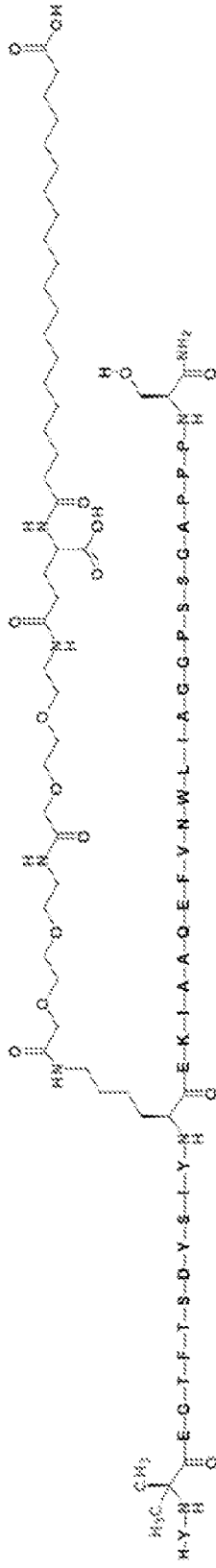


图 2

7#:



12#:



13#:

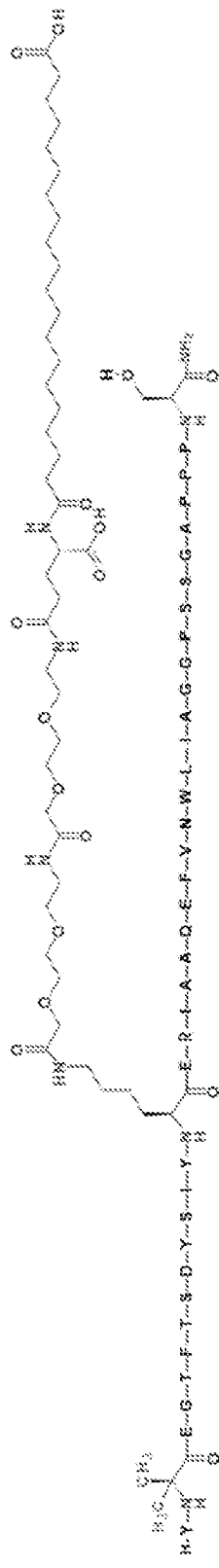
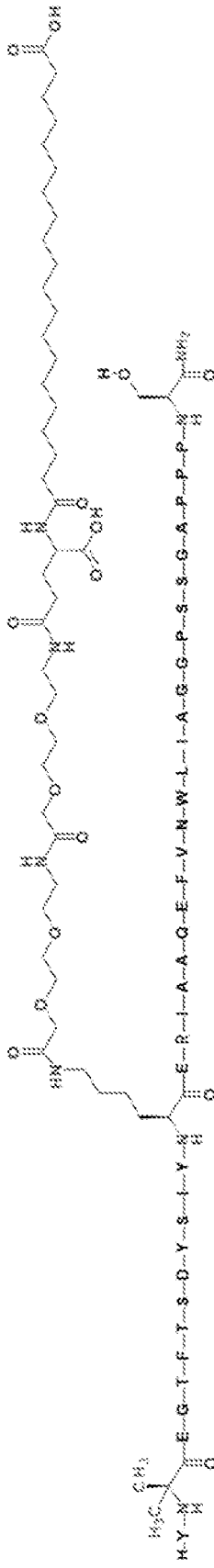
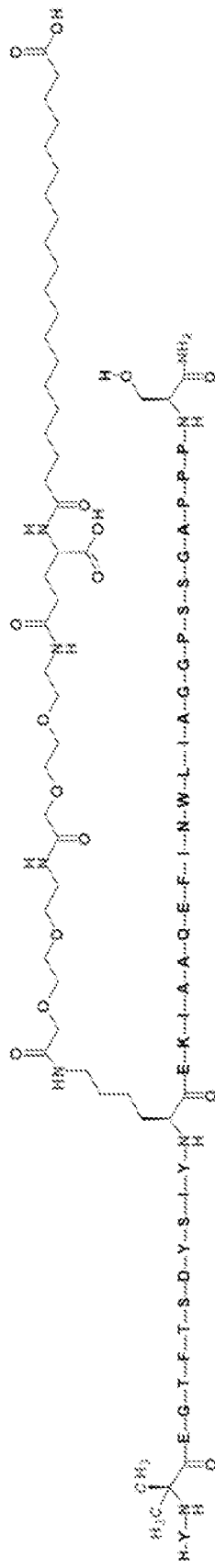


图3

13#:



14#:



15#:

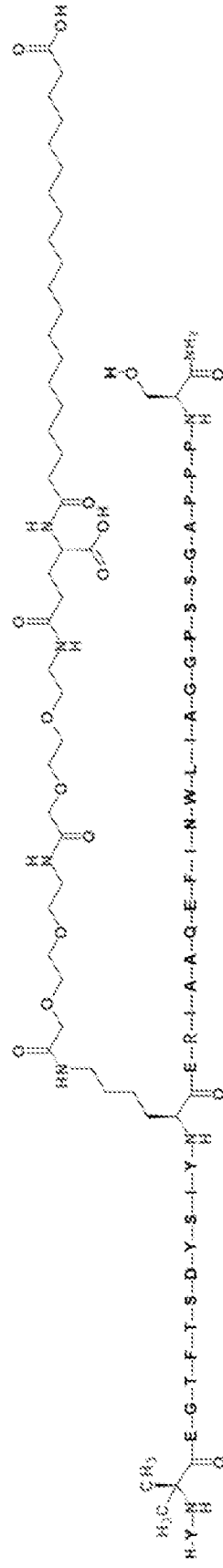
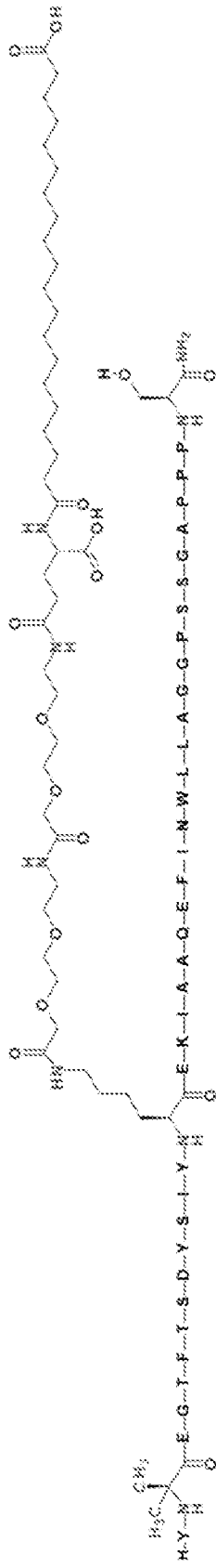
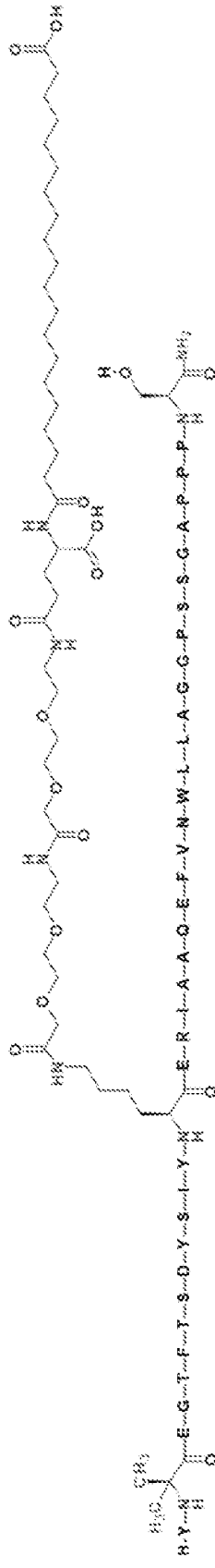


图3 (续)

16#:



17#:



18#:

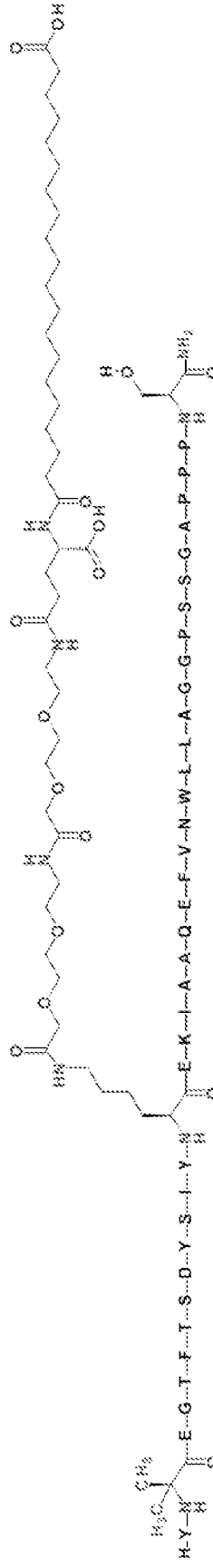


图3 (续)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/131375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07K 14/605(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPABSC; CNTXT; WPABS; ENTXT; CJFD; DWPI; ENTXTC; VEN; CNKI; ISI web of Science; Pubmed; Genbank; 中国专利生物序列检索, Chinese Patent Biological Sequence Search; 万方, WANFANG: GLP-1, GIP, 受体, 激动剂, 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽, 赖氨酸, 脂肪酸, OEG-OEG-yGlu-C18-0H, OEG-OEG-yGlu-C20-0H, 缓冲液, 磷酸氢二钠, 丙二醇, 甘露醇, 氯化钠, 苯酚, 稳定性, 申请人/发明人, receptor, agonist, Lys, K, fatty acid, buffer, Na2HPO4, propylene glycol, NaCl, mannitol, phenol, stability, SEQ ID NO: 20		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PY	CN 114222755 A (BEIJING RUHUI BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 22 March 2022 (2022-03-22) claims 1-24	1-37
Y	WO 2020207477 A1 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 15 October 2020 (2020-10-15) claims 1-3 and 15-24, and description, pages 23-27	1-37
Y	WO 2021136303 A1 (GAN & LEE PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 08 July 2021 (2021-07-08) claims 1-10	1-37
Y	CN 112912100 A (NOVO NORDISK AS) 04 June 2021 (2021-06-04) claims 1-9	1-22, 24-28, 30-31, 33-37
A	WO 2021053578 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.) 25 March 2021 (2021-03-25) entire document	1-37
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 December 2022		Date of mailing of the international search report 11 January 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101987868 A (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL LTD.) 23 March 2011 (2011-03-23) entire document	1-37
A	CN 104470948 A (ZEALAND PHARMA A/S) 25 March 2015 (2015-03-25) entire document	1-37
A	CN 103764673 A (BEIJING HANMI PHARM. CO., LTD.) 30 April 2014 (2014-04-30) entire document	1-37
A	LAU, J. et al. "Discovery of the Once-Weekly Glucagon-like Peptide(GLP-1) Analogue Semaglutide" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 58, 26 August 2015 (2015-08-26), pp. 7370-7380	1-37

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:
 - [1] The actually submitted sequence listing is an XML file in Standard ST.26.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/131375

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114222755	A	22 March 2022	TW	202144393	A	01 December 2021
				CA	3180215	A1	02 December 2021
				WO	2021239082	A1	02 December 2021
				AU	2021278157	A1	24 November 2022

WO	2020207477	A1	15 October 2020	EP	3954701	A1	16 February 2022
				US	2022168396	A1	02 June 2022
				AU	2020256648	A1	04 November 2021
				JP	2022527803	A	06 June 2022
				CA	3136163	A1	15 October 2020
				TW	202104253	A	01 February 2021
				KR	20210149747	A	09 December 2021
				CN	112351994	A	09 February 2021

WO	2021136303	A1	08 July 2021	CN	114901680	A	12 August 2022
				EP	4086277	A1	09 November 2022
				CA	3166496	A1	08 July 2021
				BR	112022013042	A2	18 October 2022
				KR	20220119731	A	30 August 2022
				AU	2020418207	A1	25 August 2022

CN	112912100	A	04 June 2021	SG	11202103137 W	A	29 April 2021
				AU	2019363725	A1	20 May 2021
				PE	20211492	A1	11 August 2021
				CA	3116271	A1	30 April 2020
				JP	2022505290	A	14 January 2022
				CO	2021005915	A2	09 August 2021
				WO	2020084126	A1	30 April 2020
				KR	20210087465	A	12 July 2021
				MA	53977	A	09 February 2022
				PH	12021550705	A1	03 November 2021
				EP	3870213	A1	01 September 2021
				BR	112021006598	A2	06 July 2021
				CL	2021000938	A1	10 September 2021
				US	2021379159	A1	09 December 2021
				IL	281938	A	31 May 2021

WO	2021053578	A1	25 March 2021	US	2022372072	A1	24 November 2022

CN	101987868	A	23 March 2011	WO	2011012080	A1	03 February 2011
				MX	2012001186	A	27 June 2012
				CA	2769229	A1	03 February 2011
				PT	2460825	T	23 November 2018
				PL	2460825	T3	31 January 2019
				DK	2460825	T3	19 November 2018
				CN	102421797	A	18 April 2012
				EP	2460825	A1	06 June 2012
				RU	2012105355	A	10 September 2013
				US	2012129768	A1	24 May 2012
				ES	2694394	T3	20 December 2018
				BR	112012001915	B1	12 November 2019
				JP	2013500278	A	07 January 2013
ZA	201200239	B	26 September 2012				
AU	2010278466	A1	15 March 2012				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/131375

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
-----				BR 112012001915 A2	08 November 2016
CN	104470948	A	25 March 2015	TW 201348252 A	01 December 2013
				EA 201491918 A1	30 July 2015
				AR 090937 A1	17 December 2014
				CA 2872314 A1	07 November 2013
				TR 201815338 T4	21 November 2018
				EP 2844669 A1	11 March 2015
				BR 112014027348 A2	27 June 2017
				PH 12014502452 A1	02 February 2015
				KR 20150003910 A	09 January 2015
				IN 2304MUN2014 A	07 August 2015
				JP 2015517459 A	22 June 2015
				HK 1208232 A1	26 February 2016
				NZ 702333 A	30 June 2017
				MX 2014013318 A	28 September 2015
				US 2019135886 A1	09 May 2019
				US 2015299281 A1	22 October 2015
				AU 2013255751 A1	18 December 2014
				WO 2013164483 A1	07 November 2013
				IL 235463 D0	31 December 2014
-----				SG 11201407137 P A	27 November 2014
CN	103764673	A	30 April 2014	JP 2014516994 A	17 July 2014
				WO 2012167744 A1	13 December 2012
				KR 20140043780 A	10 April 2014
				US 2014162945 A1	12 June 2014
-----				EP 2718317 A1	16 April 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/131375

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07K 14/605(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07K; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPABSC;CNTXT;WPABS;ENTXT;CJFD;DWPI;ENTXTC;VEN;CNKI;ISI web of Science;Pubmed; Genbank; 中国专利生物序列检索; 万方:GLP-1, GIP, 受体, 激动剂, 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽, 赖氨酸, 脂肪酸, OEG-OEG-yGlu-C18-OH, OEG-OEG-yGlu-C20-OH, 缓冲液, 磷酸氢二钠, 丙二醇, 甘露醇, 氯化钠, 苯酚, 稳定性, 申请人/发明人, receptor, agonist, Lys, K, fatty acid, buffer, Na2HP04, propylene glycol, NaCl, mannitol, phenol, stability, SEQ ID NO:20</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PY</td> <td>CN 114222755 A (北京拓界生物医药科技有限公司) 2022年3月22日 (2022 - 03 - 22) 权利要求1-24</td> <td>1-37</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2020207477 A1 (江苏豪森药业集团有限公司 等) 2020年10月15日 (2020 - 10 - 15) 权利要求1-3, 15-24, 说明书第23-27页</td> <td>1-37</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2021136303 A1 (甘李药业股份有限公司) 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08) 权利要求1-10</td> <td>1-37</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 112912100 A (诺和诺德股份有限公司) 2021年6月4日 (2021 - 06 - 04) 权利要求1-9</td> <td>1-22, 24-28, 30-31, 33-37</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021053578 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED) 2021年3月25日 (2021 - 03 - 25) 全文</td> <td>1-37</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101987868 A (江苏豪森医药集团有限公司) 2011年3月23日 (2011 - 03 - 23) 全文</td> <td>1-37</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PY	CN 114222755 A (北京拓界生物医药科技有限公司) 2022年3月22日 (2022 - 03 - 22) 权利要求1-24	1-37	Y	WO 2020207477 A1 (江苏豪森药业集团有限公司 等) 2020年10月15日 (2020 - 10 - 15) 权利要求1-3, 15-24, 说明书第23-27页	1-37	Y	WO 2021136303 A1 (甘李药业股份有限公司) 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08) 权利要求1-10	1-37	Y	CN 112912100 A (诺和诺德股份有限公司) 2021年6月4日 (2021 - 06 - 04) 权利要求1-9	1-22, 24-28, 30-31, 33-37	A	WO 2021053578 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED) 2021年3月25日 (2021 - 03 - 25) 全文	1-37	A	CN 101987868 A (江苏豪森医药集团有限公司) 2011年3月23日 (2011 - 03 - 23) 全文	1-37
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PY	CN 114222755 A (北京拓界生物医药科技有限公司) 2022年3月22日 (2022 - 03 - 22) 权利要求1-24	1-37																					
Y	WO 2020207477 A1 (江苏豪森药业集团有限公司 等) 2020年10月15日 (2020 - 10 - 15) 权利要求1-3, 15-24, 说明书第23-27页	1-37																					
Y	WO 2021136303 A1 (甘李药业股份有限公司) 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08) 权利要求1-10	1-37																					
Y	CN 112912100 A (诺和诺德股份有限公司) 2021年6月4日 (2021 - 06 - 04) 权利要求1-9	1-22, 24-28, 30-31, 33-37																					
A	WO 2021053578 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED) 2021年3月25日 (2021 - 03 - 25) 全文	1-37																					
A	CN 101987868 A (江苏豪森医药集团有限公司) 2011年3月23日 (2011 - 03 - 23) 全文	1-37																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年12月30日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年1月11日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>毛颖</p> <p>电话号码 86-(10)-53961979</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 104470948 A (西兰制药公司) 2015年3月25日 (2015 - 03 - 25) 全文	1-37
A	CN 103764673 A (北京韩美药品有限公司) 2014年4月30日 (2014 - 04 - 30) 全文	1-37
A	LAU, J. 等. "Discovery of the Once-Weekly Glucagon-like Peptide(GLP-1) Analogue Semaglutide" Journal of Medicinal Chemistry, 第58卷, 2015年8月26日 (2015 - 08 - 26), 第7370-7380页	1-37

第1栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1. c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列列表进行的:
- a. 作为国际申请的一部分提交的:
- 附件C/ST. 25文本文件形式
 - 纸件或图形文件形式
- b. 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:
- c. 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:
- 附件C/ST. 25文本文件形式(细则13之三. 1(a))
 - 纸件或图形文件形式(细则13之三. 1(b)和行政规程第713段)
2. 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。
3. 补充意见:
- [1] 实际提交的序列列表是ST. 26标准的XML文件。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/131375

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114222755	A	2022年3月22日	TW	202144393	A	2021年12月1日
				CA	3180215	A1	2021年12月2日
				WO	2021239082	A1	2021年12月2日
				AU	2021278157	A1	2022年11月24日
WO	2020207477	A1	2020年10月15日	EP	3954701	A1	2022年2月16日
				US	2022168396	A1	2022年6月2日
				AU	2020256648	A1	2021年11月4日
				JP	2022527803	A	2022年6月6日
				CA	3136163	A1	2020年10月15日
				TW	202104253	A	2021年2月1日
				KR	20210149747	A	2021年12月9日
				CN	112351994	A	2021年2月9日
WO	2021136303	A1	2021年7月8日	CN	114901680	A	2022年8月12日
				EP	4086277	A1	2022年11月9日
				CA	3166496	A1	2021年7月8日
				BR	112022013042	A2	2022年10月18日
				KR	20220119731	A	2022年8月30日
				AU	2020418207	A1	2022年8月25日
CN	112912100	A	2021年6月4日	SG	11202103137W	A	2021年4月29日
				AU	2019363725	A1	2021年5月20日
				PE	20211492	A1	2021年8月11日
				CA	3116271	A1	2020年4月30日
				JP	2022505290	A	2022年1月14日
				CO	2021005915	A2	2021年8月9日
				WO	2020084126	A1	2020年4月30日
				KR	20210087465	A	2021年7月12日
				MA	53977	A	2022年2月9日
				PH	12021550705	A1	2021年11月3日
				EP	3870213	A1	2021年9月1日
				BR	112021006598	A2	2021年7月6日
				CL	2021000938	A1	2021年9月10日
				US	2021379159	A1	2021年12月9日
				IL	281938	A	2021年5月31日
WO	2021053578	A1	2021年3月25日	US	2022372072	A1	2022年11月24日
CN	101987868	A	2011年3月23日	WO	2011012080	A1	2011年2月3日
				MX	2012001186	A	2012年6月27日
				CA	2769229	A1	2011年2月3日
				PT	2460825	T	2018年11月23日
				PL	2460825	T3	2019年1月31日
				DK	2460825	T3	2018年11月19日
				CN	102421797	A	2012年4月18日
				EP	2460825	A1	2012年6月6日
				RU	2012105355	A	2013年9月10日
				US	2012129768	A1	2012年5月24日
				ES	2694394	T3	2018年12月20日
				BR	112012001915	B1	2019年11月12日
				JP	2013500278	A	2013年1月7日
				ZA	201200239	B	2012年9月26日
				AU	2010278466	A1	2012年3月15日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/131375

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
-----				BR	112012001915	A2	2016年11月8日
CN	104470948	A	2015年3月25日	TW	201348252	A	2013年12月1日
				EA	201491918	A1	2015年7月30日
				AR	090937	A1	2014年12月17日
				CA	2872314	A1	2013年11月7日
				TR	201815338	T4	2018年11月21日
				EP	2844669	A1	2015年3月11日
				BR	112014027348	A2	2017年6月27日
				PH	12014502452	A1	2015年2月2日
				KR	20150003910	A	2015年1月9日
				IN	2304MUN2014	A	2015年8月7日
				JP	2015517459	A	2015年6月22日
				HK	1208232	A1	2016年2月26日
				NZ	702333	A	2017年6月30日
				MX	2014013318	A	2015年9月28日
				US	2019135886	A1	2019年5月9日
				US	2015299281	A1	2015年10月22日
				AU	2013255751	A1	2014年12月18日
				WO	2013164483	A1	2013年11月7日
				IL	235463	D0	2014年12月31日
				SG	11201407137P	A	2014年11月27日
-----				JP	2014516994	A	2014年7月17日
CN	103764673	A	2014年4月30日	WO	2012167744	A1	2012年12月13日
				KR	20140043780	A	2014年4月10日
				US	2014162945	A1	2014年6月12日
				EP	2718317	A1	2014年4月16日
