(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109789088 A
(43)申请公布日 2019.05.21

(21)申请号 201780060340.5

(22)申请日 2017.09.29

(30)优先权数据
1616509.4 2016.09.29 GB
1617866.7 2016.10.21 GB
1707190.3 2017.05.05 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.03.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2017/052941 2017.09.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/060736 EN 2018.04.05

(71)申请人 艾瑞克有限公司
地址 英国剑桥郡

(72)发明人 D·格林 S·豪威尔 J·耶热克
L·扎克热夫斯基

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 张朔 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 38/00(2006.01)

权利要求书5页 说明书55页
序列表2页 附图2页

(54)发明名称

新制剂

(57)摘要

特别提供了含水液体药物制剂,包含:(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物,(ii)锌离子,(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质,选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质,和(iv)非离子表面活性剂;并且其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质。

CN 109789088 A

1.含水液体药物制剂,包含:(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物,(ii)锌离子,(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质,选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质,和(iv)非离子表面活性剂;并且其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质。

2.根据权利要求1的制剂,其中所述制剂的离子强度小于40mM,所述离子强度采用下式计算:

Ia:$$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。

3.根据权利要求2的制剂,其中使用式Ia计算的所述制剂的离子强度小于30mM,例如小于20mM或小于10mM。

4.根据权利要求1至3任一项的制剂,其中所述非离子表面活性剂不是聚山梨酯80。

5.根据权利要求1至4任一项的制剂,其中所述胰岛素化合物不是甘精胰岛素。

6.根据权利要求1至4任一项的制剂,其中所述胰岛素化合物是赖脯胰岛素。

7.根据权利要求1至4任一项的制剂,其中所述胰岛素化合物是门冬胰岛素。

8.根据权利要求1至4任一项的制剂,其中所述胰岛素化合物是赖谷胰岛素。

9.根据权利要求1至4任一项的制剂,其中所述胰岛素化合物是重组人胰岛素。

10.根据权利要求1至9任一项的制剂,其中所述胰岛素化合物存在的浓度为＞500-1000U/ml,例如600-1000U/ml、＞600-1000U/ml、700-1000U/ml、＞700-1000U/ml、750-1000U/ml、＞750-1000U/ml、800-1000U/ml、＞800-1000U/ml、900-1000U/ml或>900-1000U/ml。

11.根据权利要求10的制剂,其中所述胰岛素化合物存在的浓度为1000U/ml。

12.根据权利要求1至11任一项的制剂,其中所述锌离子存在的浓度为基于所述制剂中胰岛素化合物的重量计大于0.05%重量的锌。

13.根据权利要求12的制剂,其中所述锌离子存在的浓度为基于所述制剂中胰岛素化合物的重量计大于0.5%重量的锌。

14.根据权利要求13的制剂,其中所述锌离子存在的浓度为基于所述制剂中胰岛素化合物的重量计0.5-1%重量的锌。

15.根据权利要求1至14任一项的制剂,其中所述对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的锌结合物质选自柠檬酸根、焦磷酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根、半胱氨酸、胱氨酸、谷胱甘肽、乙二胺、组氨酸、DETA和TETA。

16.根据权利要求15的制剂,其中所述锌结合物质为柠檬酸根。

17.根据权利要求16的制剂,其中所述柠檬酸根的来源为柠檬酸。

18.根据权利要求1至17任一项的制剂,其中所述对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的锌结合物质存在的浓度为1-50mM。

19.根据权利要求18的制剂,其中所述对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的锌结合物质存在的浓度为10-50mM,例如20-50mM、25-50mM、30-50mM或40-50mM。

20.根据权利要求1至19任一项的制剂,其中锌离子与锌结合物质的摩尔比为1:3至1:

175。

21.根据权利要求1至14任一项的制剂，其中浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质是浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质的锌结合物质。

22.根据权利要求1至14任一项的制剂，其基本上不含在25℃对锌离子结合而言的logK为10-12.3的锌结合物质。

23.根据权利要求1至22任一项的制剂，其中所述非离子表面活性剂为烷基糖苷。

24.根据权利要求23的制剂，其中所述烷基糖苷选自十二烷基麦芽糖苷、十二烷基葡糖苷、辛基葡糖苷、辛基麦芽糖苷、癸基葡糖苷、癸基麦芽糖苷、癸基吡喃葡萄糖苷、十三烷基葡糖苷、十三烷基麦芽糖苷、十四烷基葡糖苷、十四烷基麦芽糖苷、鲸蜡基葡糖苷、鲸蜡基麦芽糖苷、蔗糖单辛酸酯、蔗糖单癸酸酯、蔗糖单十二酸酯、蔗糖单十三烷酸酯、蔗糖单十四烷酸酯和蔗糖单十六烷酸酯。

25.根据权利要求24的制剂，其中所述烷基糖苷为十二烷基麦芽糖苷或癸基吡喃葡萄糖苷。

26.根据权利要求25的制剂，其中所述烷基糖苷为十二烷基麦芽糖苷。

27.根据权利要求1至22任一项的制剂，其中所述非离子表面活性剂为聚山梨酯表面活性剂，例如聚山梨酯20。

28.根据权利要求1至22任一项的制剂，其中所述非离子表面活性剂为聚乙二醇的烷基醚。

29.根据权利要求28的制剂，其中所述聚乙二醇的烷基醚选自聚乙二醇(2)十二烷基醚、聚乙二醇(2)油基醚和聚乙二醇(2)鲸蜡基醚。

30.根据权利要求1至22任一项的制剂，其中所述非离子表面活性剂为聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物。

31.根据权利要求30的制剂，其中所述聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物为泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆171或泊洛沙姆185。

32.根据权利要求1至22任一项的制剂，其中所述非离子表面活性剂为聚乙二醇的烷基苯基醚。

33.根据权利要求32的制剂，其中所述聚乙二醇的烷基苯基醚为4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基聚乙二醇。

34.根据权利要求1至33任一项的制剂，其中所述非离子表面活性剂存在的浓度为1-1000μg/mL，例如5-500μg/mL、10-200μg/mL、10-100μg/mL或约50μg/mL。

35.根据权利要求34的制剂，其中所述非离子表面活性剂存在的浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/ml、50-400μg/ml、10-300μg/ml、20-300μg/ml、50-300μg/ml、10-200μg/ml、20-200μg/ml、50-200μg/ml、10-100μg/ml、20-100μg/ml或50-100μg/ml。

36.根据权利要求1至35任一项的制剂，进一步包含不带电荷的张力调节剂。

37.根据权利要求36的制剂，其中所述不带电荷的张力调节剂选自海藻糖、甘露醇、甘油和1,2-丙二醇。

38.根据权利要求37的制剂，其中所述不带电荷的张力调节剂为甘油。

39.根据权利要求1至38任一项的制剂，其中所述制剂包含<10mM的氯化物(例如氯化

钠)，例如<9mM、<8mM、<7mM、<6mM或<5mM，或者基本上不含氯化物(例如氯化钠)。

40.根据权利要求1至39任一项的制剂，其中所述组合物基本上是等渗的。

41.根据权利要求1至40任一项的制剂，其中pH为5.5至9.0。

42.根据权利要求41的制剂，其中pH为7.0至7.5，例如7.4。

43.根据权利要求41的制剂，其中pH为7.6至8.0，例如7.8。

44.根据权利要求42或权利要求43的制剂，其包含磷酸盐缓冲剂，例如磷酸钠。

45.根据权利要求1至44任一项的制剂，进一步包含防腐剂。

46.根据权利要求45的制剂，其中所述防腐剂选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、苯甲醇、尼泊金丙酯、尼泊金甲酯、苯扎氯铵和苄索氯铵。

47.根据权利要求1至46任一项的制剂，进一步包含烟酰胺。

48.根据权利要求1至46任一项的制剂，进一步包含烟酸或其盐。

49.根据权利要求1至48任一项的制剂，进一步包含曲前列尼或其盐。

50.根据权利要求1的含水液体药物制剂，包含：(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物，(ii)锌离子，(iii)浓度为1mM或更高的作为锌结合物质的柠檬酸根，和(iv)非离子表面活性剂；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，和其中所述制剂的离子强度小于40mM，所述离子强度采用下式计算：

Ia：$$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。

51.根据权利要求50的制剂，其中所述柠檬酸根在制剂中存在的浓度为30-50mM，例如40-50mM。

52.根据权利要求1至51任一项的制剂，用于治疗患有糖尿病的对象。

53.治疗糖尿病的方法，该方法包括向需要其的对象施用有效量的权利要求1至51任一项的制剂。

54.容器，含有一个剂量或多个剂量的权利要求1至51任一项的制剂。

55.用于单次或多次使用的注射装置，包含含有一个剂量或多个剂量的权利要求1至51任一项的制剂的容器以及注射针。

56.医疗装置，其包括包含多个剂量的权利要求1至51任一项的制剂的储器和适于自动或遥控操作的泵，以便在自动或遥控操作时将一个或多个剂量的制剂施用于机体。

57.适于用水性介质重构的干固体药物组合物，其在重构后包含：(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物，(ii)锌离子，(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，和(iv)非离子表面活性剂；并且其中所述组合物基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质。

58.制备权利要求1至51任一项的制剂的方法，该方法包括将权利要求57的干固体药物组合物溶于水性介质中。

59.改善含水液体药物制剂的贮存稳定性的方法，所述含水液体药物制剂包含：(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物，(ii)锌离子，和(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质，

选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质;其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质;所述方法包括向所述制剂中加入非离子表面活性剂。

60.非离子表面活性剂用于改善含水液体药物制剂的贮存稳定性的用途,所述含水液体药物制剂包含:(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物,(ii)锌离子,和(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质,选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质;其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质。

61.加速含水液体药物制剂的起效的方法,所述含水液体药物制剂包含:(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物,(ii)锌离子,和(iii)非离子表面活性剂;该方法包括向所述制剂中加入浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质。

62.浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质用于加速含水液体药物制剂的起效的用途,所述含水液体药物制剂包含:(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物,(ii)锌离子,和(iii)非离子表面活性剂,其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质。

63.权利要求57至62任一项的组合物、方法或用途,其中所述制剂的离子强度小于40mM,所述离子强度采用下式计算:

$$\mathrm{Ia}: I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。

64.权利要求63的组合物、方法或用途,其中使用式Ia计算的离子强度小于30mM,例如小于20mM或小于10mM。

65.根据权利要求57至64任一项的组合物、方法或用途,其中所述非离子表面活性剂不是聚山梨酯80。

66.根据权利要求57至65任一项的组合物、方法或用途,其中所述浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质是浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质的锌结合物质。

67.根据权利要求57至66任一项的组合物、方法或用途,其中所述制剂基本上不含在25℃对锌离子结合而言的logK在10-12.3范围的锌结合物质。

68.根据权利要求57至67任一项的组合物、方法或用途,其中所述锌结合物质是柠檬酸根。

69.根据权利要求1至46或权利要求50至68任一项的制剂、组合物、方法或用途,其中所述制剂不含血管扩张剂,例如不含曲前列尼、烟酰胺、烟酸或其盐。

70.根据权利要求1至51任一项的制剂,其中所述制剂进一步包含另外的治疗活性剂,例如用于治疗糖尿病的治疗活性剂。

71.根据权利要求70的制剂,其中所述另外的活性剂选自胰岛淀粉样多肽类似物如普

兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽。

72.根据权利要求1至51任一项的制剂,其中所述制剂与长效胰岛素如甘精胰岛素或德谷胰岛素共同施用。

新制剂

发明领域

[0001] 本发明特别涉及胰岛素和胰岛素类似物的速效含水液体制剂。这类组合物适于治疗患有糖尿病、尤其是I型糖尿病的患者。

[0002] 发明背景

[0003] 糖尿病是一种与血糖水平控制较差有关、导致低血糖或高血糖的代谢紊乱。未治疗的糖尿病可导致严重的微血管和大血管并发症，包含冠状动脉疾病、外周动脉疾病、中风、糖尿病性肾病、神经病和视网膜病。两种主要类型的糖尿病为(i)1型糖尿病，其由于胰腺不产生胰岛素导致，常规治疗是胰岛素替代疗法，和(ii)2型糖尿病，其中患者的胰岛素生成不足或具有胰岛素抗性，其治疗包含胰岛素增敏剂(例如二甲双胍或吡格列酮)、传统的胰岛素促分泌素(例如磺酰脲)、减少肾脏中葡萄糖吸收从而促进葡萄糖排泄的SGLT2抑制剂(例如达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)和恩格列净(empagliflozin))、刺激从胰腺β-细胞释放胰岛素的GLP-1激动剂(例如艾塞那肽(exenatide)和度拉糖肽(dulaglutide))和抑制GLP-1分解导致胰岛素分泌增加的DPPIV抑制剂(例如西他列汀(sitagliptin)或维格列汀(vildagliptin))。患有2型糖尿病的患者可能最终需要胰岛素替代疗法。

[0004] 对于需要胰岛素替代疗法的患者，有一些治疗选择。最近，重组人胰岛素的使用已经被具有改良性质如比正常胰岛素的作用时间更长或作用更快的胰岛素类似物的使用所超越。因此，用于患者的常规方案涉及在进餐时间前后接受补充有速效胰岛素的长效基础胰岛素。

[0005] 胰岛素是由经由二硫键桥连接的两条链(A链和B链，长度分别为21和30个氨基酸)形成的肽激素。胰岛素在中性pH下通常以六聚体的形式存在，各个六聚体含有三个通过锌离子结合到一起的二聚体。已知胰岛素上的组氨酸残基参与与锌离子的相互作用。胰岛素以六聚体的形式储存在体内，但是其单体形式是活性形式。传统上，也在存在锌离子的情况下以六聚体形式配制了胰岛素的治疗组合物。典型地，每个胰岛素六聚体存在大约三个锌阳离子。已经认识到六聚体形式在注射部位的吸收比单体和二聚体形式慢得多。因此，如果将六聚体形式去稳定化，使得在注射之后皮下空间中被锌结合的六聚体更快地解离成二聚体和单体，则可以获得胰岛素更快地开始起效。铭记此原则，已经遗传学工程化合成了三种胰岛素类似物。第一种是其中B链的第28和29个残基(分别为Pro和Lys)被颠倒的赖脯胰岛素(**Humalog®**)，第二种是其中将B链的第28个残基(通常是Pro)用Asp替代的门冬胰岛素(**NovoRapid®**)，第三种是其中将B链的第3个残基(通常是Asn)用Lys替代并且B链的第29个残基(通常是Lys)用Glu替代的赖谷胰岛素(**Apidra®**)。

[0006] 虽然现有的速效胰岛素类似物可以得到更快的开始起效，但是已经认识到通过从胰岛素中完全去除锌阳离子可以获得甚至更快的速效(“超速效”)胰岛素。不幸地是，六聚体解离的后果通常是严重损害胰岛素就物理稳定性(例如对聚集的稳定性)和化学稳定性(例如对脱酰胺的稳定性)两者而言的稳定性。例如，已知快速起效的单体胰岛素或胰岛素

类似物聚集并很快变得物理学上不稳定，这是因为经由胰岛素单体形成了不溶性聚集物。本领域已经描述了很多解决这一问题的方法：

[0007] US5,866,538(Norup)描述了具有优良化学稳定性的胰岛素制剂，其含有人胰岛素或其类似物或衍生物、甘油和/或甘露醇和5mM至100mM卤化物(例如NaCl)。

[0008] US7,205,276(Boderke)解决了与制备胰岛素和胰岛素衍生物及类似物的不含锌制剂有关的稳定性问题，并且记载了含水液体制剂，其含有至少一种胰岛素衍生物、至少一种表面活性剂、任选的至少一种防腐剂和任选的等渗剂、缓冲剂和赋形剂中的至少一种，其中所述制剂是稳定的，不含锌或含有基于制剂的胰岛素含量计小于0.4%(例如小于0.2%)重量的锌。优选的表面活性剂显示是聚山梨酯20(聚氧乙烯(20)山梨坦单月桂酸酯)。

[0009] US2008/0194461(Maggio)描述了肽和多肽、包含胰岛素的制剂，其含有烷基糖苷，据说该组分降低聚集和免疫原性。

[0010] WO2012/006283(Pohl)描述了含有胰岛素和锌螯合剂如乙二胺四乙酸(EDTA)的制剂。据说通过调节EDTA的类型和量可以改变胰岛素的吸收特性。EDTA钙是优选的EDTA形式，因为据说其在注射部位的疼痛降低并且不容易从机体除去钙。优选的制剂还含有柠檬酸盐，据说其进一步增强吸收和改善该制剂的化学稳定性。

[0011] US2010/0227795(Steiner)描述了含有胰岛素、解离剂如柠檬酸或柠檬酸钠和锌螯合剂如EDTA的组合物，其中所述制剂具有生理学pH并且是澄清的水溶液。据说该制剂具有改善的稳定性并且快速开始起效。

[0012] WO2015/120457(Wilson)描述了稳定化的超速效胰岛素制剂，包含胰岛素与锌螯合剂如EDTA、溶出/稳定剂如柠檬酸、镁盐、锌化合物和任选的其它赋形剂的组合。

[0013] 还已经记载了通过使用特定的加速添加剂来加速胰岛素的吸收和作用的方法：

[0014] WO91/09617(Jørgensen)报道了烟酰胺或烟酸或其盐增加了肠胃外施用的含水制剂的胰岛素吸收速度。

[0015] WO2010/149772(Olsen)描述了包含胰岛素、烟酸化合物和精氨酸的制剂。据说精氨酸的存在改善了所述制剂的化学稳定性。

[0016] WO2015/171484(Christe)描述了速效胰岛素制剂，其中由于存在曲前列尼(treprostinil)，胰岛素的开始起效和/或吸收更快。

[0017] US2013/0231281(Soula)描述了含水溶液组合物，其包含胰岛素或胰岛素类似物和至少一种平均聚合度为3至13并且多分散指数高于1.0的低聚糖，所述低聚糖具有部分取代的羧基官能团，未取代的羧基官能团能成盐。据说该制剂快速起效。

[0018] PCT/GB2017/051254(Arecor Limited)描述了一种含水液体药物制剂，其包含胰岛素或胰岛素类似物、锌离子、螯合剂和聚山梨酯80。

[0019] WO2016/100042(Eli Lilly and Company)描述了一种人胰岛素或胰岛素类似物的组合物，其包括特定浓度的柠檬酸盐、氯化物、在一些情况下包括加入氯化钠、锌和任选的氯化镁和/或表面活性剂，据说其药物动力学和/或药效作用比现有胰岛素类似物产品的市售制剂更快。

[0020] 市售可获得的速效胰岛素制剂可作为100U/ml制剂(**Humalog®**(赖脯胰岛素)、**NovoRapid®**(也称为**NovoLog®**,门冬胰岛素)和**Apidra®**(赖谷胰岛素))和200U/ml

制剂(**Humalog®**)获得。对于需要更高胰岛素剂量的患者,例如肥胖患者或已经发展为胰岛素抵抗的患者,期望具有更高浓度的胰岛素化合物的制剂。因此,对于这类患者,期望具有更高浓度的胰岛素的制剂,因为可以以较小体积递送所需的高剂量。虽然开发200U/ml **Humalog®**制剂对于上述情形中的患者便利性是一个重要的步骤,但是仍然非常需要开发高得多的浓度(例如500U/ml或1000U/ml)同时保持快速起效的速效胰岛素制剂。

[0021] 但是,与使用含有较高浓度的胰岛素化合物、特别是速效胰岛素化合物的制剂相关的一个已知的问题是,在低浓度(或低强度)制剂如100U/ml胰岛素化合物中观察到的速效效果降低了。因此,已经观察到增加胰岛素化合物的浓度导致起效减慢,即使是递送相同剂量,参见例如de la **Peña** 等人."在健康肥胖对象中高剂量人规律U-500胰岛素对比于人规律U-100胰岛素的药物动力学和药效动力学"(Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High-Dose Human Regular U-500 Insulin Versus Human Regular U-100 Insulin in Healthy Obese Subjects),Diabetes Care,34,第2496-2501页,2011。

[0022] 如果能获得超快速起效的胰岛素类似物或制剂,从而更紧密地匹配生理学胰岛素的活性,这将是令人期望的。本领域仍然还需要提供另外的和优选是改善的胰岛素和胰岛素类似物的制剂,它们是速效且稳定的。而且,需要提供更高浓度的胰岛素化合物的制剂,其中胰岛素化合物的起效速度被保持。

[0023] 发明简述

[0024] 根据本发明,提供了含水液体药物制剂,其包含:(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物,(ii)锌离子,(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质,选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质,和(iv)非离子表面活性剂;并且其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质("本发明的制剂")。适宜地,所述制剂具有低离子强度,例如采用如本文所述的式Ia计算,所述制剂的离子强度小于40mM。

[0025] 本发明的制剂提供了具有良好物理和化学稳定性的速效或超速效形式的胰岛素。所述制剂具有高浓度(或"高强度")的胰岛素化合物,即500-1000U/ml。如上述背景技术讨论中所述的那样,使用EDTA螯合六聚体胰岛素中的锌离子确实提高了起效速度,但是代价是极大地降低了稳定性。不受理论的限制,本发明人已经认识到:使用锌连同不那么强地结合锌的物质在起效速度方面可以获得类似的效果,并且通过使用非离子表面活性剂可以减少或消除它们的适度去稳定的效果。本发明人进一步认识到,这种锌结合物质的存在加速了高浓度(高强度)胰岛素化合物制剂的起效。换言之,本发明人已经发现:当制剂中的胰岛素化合物的浓度增加时,加入这类锌结合物质可以缓和已经观察到的对胰岛素起效的延缓作用。

[0026] 本发明的制剂可以用于治疗患有糖尿病、特别是1型糖尿病的对象,尤其是用于在进餐时间施用。

[0027] 如可以从所附实施例看到的那样,本发明的制剂比不含非离子表面活性剂的相应制剂显著更稳定。所述制剂获得了快速的胰岛素起效速率,比现有技术中含有EDTA的速效胰岛素制剂更稳定。进一步,本发明的制剂含有高浓度的胰岛素化合物,同时保持了快速的

起效。

[0028] 序列表的说明

[0029] SEQ ID NO:1:人胰岛素的A链

[0030] SEQ ID NO:2:人胰岛素的B链

[0031] SEQ ID NO:3:赖脯胰岛素的B链

[0032] SEQ ID NO:4:门冬胰岛素的B链

[0033] SEQ ID NO:5:赖谷胰岛素的B链

[0034] 附图

[0035] 图1.实施例7的制剂7A-7D在验证的糖尿病Yucatan小型猪模型中的药效动力学性质。

[0036] 图2.实施例7的制剂7A、7B和7D在验证的糖尿病Yucatan小型猪模型中的药效动力学性质。

[0037] 发明详述

[0038] 如本文所用的“胰岛素化合物”指胰岛素和胰岛素类似物。

[0039] 如本文所用的“胰岛素”指具有如SEQ ID NOs.1和2中给出的A链和B链并且如在天然分子中那样含有二硫桥和通过二硫桥连接的天然人胰岛素(Cys A6-Cys A11、Cys B7至Cys A7和Cys-B19-Cys A20)。胰岛素适宜地是重组胰岛素。

[0040] “胰岛素类似物”指作为胰岛素受体激动剂并且具有修饰的氨基酸序列、例如在A或B链(尤其是B链)的序列中含有1或2个氨基酸变化的胰岛素类似物。理想地,这类氨基酸修饰意欲降低分子对锌的亲和力,因此提高了起效速率。因此,理想地,胰岛素类似物具有与胰岛素相同的或优选更高的起效速率。胰岛素或胰岛素类似物的起效速率可以在糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型中测定(参见实施例,通用方法(c))。示例性的胰岛素类似物包括更快起效的类似物,例如赖脯胰岛素、门冬胰岛素和赖谷胰岛素。胰岛素的这些形式具有人胰岛素A链,但是具有不同的B链——参见SEQ ID NOs.3-5。其它更快起效的类似物描述在EP0214826、EP0375437和EP0678522中,这些文献的内容整体引入本文作为参考。适宜地,胰岛素化合物不是甘精胰岛素。适宜地,胰岛素化合物不是德谷胰岛素(insulin degludec)。适宜地,胰岛素化合物是速效胰岛素化合物,其中“速效”定义为起效速度比天然人胰岛素快的胰岛素化合物,例如如采用糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型测量的那样(参见实施例,通用方法(c))。

[0041] 在一个实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。在另一个实施方案中,其为赖脯胰岛素。在另一个实施方案中,其为门冬胰岛素。在另一个实施方案中,其为赖谷胰岛素。

[0042] 如本文所用的术语“含水液体药物制剂”指适用于治疗用途的制剂,其中水性组分为水或包含水,优选蒸馏水、去离子水、注射用水、无菌注射用水或抑菌注射用水。本发明的含水液体药物制剂是其中所有组分都溶解在水中的溶液制剂。

[0043] 所述制剂中胰岛素化合物的浓度范围为500-1000U/mL,例如800-1000U/mL,另一个示例性的制剂含有浓度为100U/mL(约3.6mg/mL)的胰岛素化合物。

[0044] 在一个实施方案中,所述制剂中胰岛素化合物的浓度为500-1000U/ml,例如>500-1000U/ml。在一个实施方案中,所述制剂中胰岛素化合物的浓度为600-1000U/ml,例如>600-1000U/ml。在一个实施方案中,所述制剂中胰岛素化合物的浓度为700-1000U/ml,例如

>700-1000U/ml。在一个实施方案中，所述制剂中胰岛素化合物的浓度为750-1000U/ml，例如>750-1000U/ml。在一个实施方案中，所述制剂中胰岛素化合物的浓度为800-1000U/ml，例如>800-1000U/ml。在一个实施方案中，所述制剂中胰岛素化合物的浓度为900-1000U/ml，例如>900-1000U/ml。

[0045] 如本文所用的“U/ml”描述按照单位/体积计胰岛素化合物的浓度，其中“U”为胰岛素活性的国际单位(参见例如欧洲药典5.0,Human Insulin,第1800-1802页)。

[0046] 本发明的制剂含有锌离子，即Zn^{2+}离子。锌离子的来源通常是水溶性锌盐，例如$ZnCl_2$、ZnO、$ZnSO_4$、$Zn(NO_3)_2$或Zn(乙酸盐)$_2$，最适宜地是$ZnCl_2$或ZnO。

[0047] 基于制剂中胰岛素化合物的重量，制剂中锌离子的浓度通常将大于0.05％、例如大于0.1％、例如大于0.2％、大于0.3％或大于0.4％重量的锌。因此，基于制剂中胰岛素化合物的重量，制剂中锌离子的浓度可以大于0.5％重量的锌，例如基于制剂中胰岛素化合物的重量计0.5-1％、例如0.5-0.75％、例如0.5-0.6％重量的锌。为了计算的目的，排除锌的抗衡离子的重量。

[0048] 在例如含有1000U/mL胰岛素化合物的制剂中，锌离子的浓度通常将大于0.15mM，例如大于0.3mM，例如大于0.6mM、大于0.9mM或大于1.2mM。因此，制剂中锌离子的浓度可以大于1.5mM，例如1.5-6.0mM，例如2.0-4.5mM，例如2.5-3.5mM。

[0049] 本发明的制剂含有锌结合物质。锌结合物质应当能够络合锌离子并且将具有对锌离子结合而言如在25℃测定时4.5-12.3的logK金属结合稳定性常数。可以使用National Institute of Standards and Technology参考数据库46(Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes)中所列的金属结合稳定性常数。该数据库典型地列出了在25℃测定的logK常数。因此，可以根据如在25℃测定的和该数据库提出的其就锌结合而言的logK金属结合稳定性常数来确定锌结合物质对于本发明的适宜性。在本发明的制剂中，锌结合物质也可被描述为“加速剂”。示例性的锌结合物质包括多齿有机阴离子。因此，优选的锌结合物质为柠檬酸根(logK＝4.93)，其可以例如作为柠檬酸三钠使用。进一步的实例包括焦磷酸根(logK＝8.71)、天冬氨酸根(logK＝5.87)、谷氨酸根(logK＝4.62)、半胱氨酸(logK＝9.11)、胱氨酸(logK＝6.67)和谷胱甘肽(logK＝7.98)。其它可能的锌结合物质包括可以贡献孤对电子或电子密度用于与锌离子的相互作用的物质，例如多齿胺包括乙二胺(logK＝5.69)、二亚乙基三胺(DETA，logK＝8.88)和三亚乙基四胺(TETA，logK＝11.95)；和可以贡献孤对电子的芳族或杂芳族物质，尤其是包含咪唑部分的那些，例如组氨酸(logK＝6.51)。因此，在一个实施方案中，对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的锌结合物质选自柠檬酸根、焦磷酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根、半胱氨酸、胱氨酸、谷胱甘肽、乙二胺、组氨酸、DETA和TETA。

[0050] 在一个实施方案中，锌结合物质将具有在25℃为4.5-10的对锌离子结合而言的logK金属结合稳定常数。

[0051] 锌结合物质的最适宜的浓度将取决于试剂及其logK值，通常将为1-100mM范围。锌结合物质的浓度可以根据组合物中存在的胰岛素化合物的具体浓度来调节，以便提供期望的加速作用。

[0052] 例如，制剂中锌结合物质的浓度可以典型地为1-50mM范围。适宜地，对于胰岛素化合物1000U/ml的制剂而言，当锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸时，制剂中锌结合物质的浓

度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,更优选约44mM。

[0053] 在一个实施方案中,锌结合物质的浓度为10mM或更高。在另一个实施方案中,锌结合物质的浓度为5-50mM,例如10-50mM、20-50mM、25-50mM、30-50mM或40-50mM。

[0054] 阴离子型的锌结合物质可以作为游离酸或盐形式使用,例如与钠或钙离子、尤其是钠离子形成的盐。

[0055] 尽管单一锌结合物质是优选的,但是可以使用锌结合物质的混合物。

[0056] 适宜地,制剂中锌离子与锌结合物质的摩尔比范围为1:1至1:1000,例如1:1至1:500,例如1:1至1:250或1:3至1:500,例如1:3至1:175。

[0057] 下述范围是特别感兴趣的,尤其是对于柠檬酸根或组氨酸作为锌结合物质而言:1:10-1:500,例如1:10至1:200,例如1:10至1:100,例如1:10-1:50,例如1:10至1:30,例如1:10至1:20(尤其对于胰岛素化合物1000U/ml制剂而言)。

[0058] 例如,含1000U/ml胰岛素化合物的制剂可以含有约3mM锌离子(即,约197μg/mL的锌离子,即基于制剂中胰岛素化合物的重量计约0.54%重量的锌)和约30-60mM、例如40-60mM锌结合物质(尤其是柠檬酸根)。

[0059] 在一个实施方案中,制剂中胰岛素化合物浓度(U/ml)与锌结合物质(mM)的比例范围为100:1至2:1,例如50:1至2:1,例如40:1至2:1。

[0060] 本发明的制剂基本上不含如在25℃测定时对锌结合而言的logK金属结合稳定常数大于12.3的锌结合物质。特别地,本发明的制剂基本上不含EDTA(logK=14.5)。要避免的对锌结合而言的logK金属结合稳定常数大于12.3的锌结合物质的其它实例包括EGTA(logK=12.6)。通常,本发明的制剂将基本上不含四齿配体或更高齿合度的配体。在一个实施方案中,本发明的制剂基本上不含如在25℃测定时对锌离子结合而言的logK金属结合稳定常数为10-12.3的锌结合物质。"基本上不含"指具有如所示那些的对锌结合而言的logK金属结合稳定常数的锌结合物质(例如EDTA)的浓度小于0.1mM,例如小于0.05mM,例如小于0.04mM或小于0.01mM。

[0061] 具有酸形式的锌离子结合物质(例如柠檬酸)可以以酸的盐形式、例如钠盐(例如柠檬酸三钠)引入到本发明的含水制剂中。供选地,它们可以以酸的形式引入,随后调节pH至需要的水平。本发明人已经发现,在一些情况下,将酸形式(例如柠檬酸)而不是盐形式(例如柠檬酸三钠)引入到制剂中在提供更优的化学和物理稳定性方面可以具有优势。因此,在一个实施方案中,作为锌离子结合物质的柠檬酸根的来源为柠檬酸。

[0062] 在一个实施方案中,提供了含水液体药物制剂,包含:(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物,(ii)锌离子,(iii)浓度为1mM或更高的作为锌结合物质的柠檬酸根,和(iv)非离子表面活性剂;其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质,和其中所述制剂的离子强度小于40mM,所述离子强度采用下式计算:

[0063] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0064] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。适宜地,柠檬酸根在所述制剂中存在的浓度为30-50mM,例如40-50mM。

[0065] 本发明的制剂含有非离子表面活性剂。

[0066] 一种适宜类型的非离子表面活性剂为烷基糖苷，尤其是十二烷基麦芽糖苷。在一个实施方案中，烷基糖苷为癸基吡喃葡萄糖苷。其它烷基糖苷包括十二烷基葡糖苷、辛基葡糖苷、辛基麦芽糖苷、癸基葡糖苷、癸基麦芽糖苷、十三烷基葡糖苷、十三烷基麦芽糖苷、十四烷基葡糖苷、十四烷基麦芽糖苷、鲸蜡基葡糖苷、鲸蜡基麦芽糖苷、蔗糖单辛酸酯、蔗糖单癸酸酯、蔗糖单十二烷酸酯、蔗糖单十三烷酸酯、蔗糖单十四烷酸酯和蔗糖单十六烷酸酯。

[0067] 另一种适宜类型的非离子表面活性剂为聚山梨酯(乙氧基化山梨坦的脂肪酸酯)，例如聚山梨酯20或聚山梨酯80。聚山梨酯20是由月桂酸和聚氧乙烯(20)山梨坦形成的单酯，其中数字20指分子中氧乙烯基的数量。聚山梨酯80是由油酸和聚氧乙烯(20)山梨坦形成的单酯，其中数字20指分子中氧乙烯基的数量。聚山梨酯20已知一系列商品名，包括特别是吐温20以及还有Alkest TW 20。聚山梨酯80已知一系列商品名，包括特别是吐温80以及还有Alkest TW 80。其它适宜的聚山梨酯包括聚山梨酯40和聚山梨酯60。在一个实施方案中，非离子表面活性剂不是聚山梨酯80。在一个实施方案中，非离子表面活性剂不是聚山梨酯20。

[0068] 另一种适宜类型的非离子表面活性剂是聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物，也称为泊洛沙姆，尤其是泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆171和泊洛沙姆185。还已知泊洛沙姆的商品名为Pluronics或Koliphors。例如，泊洛沙姆188作为Pluronic F-68上市。

[0069] 另一种适宜类型的非离子表面活性剂为聚乙二醇的烷基醚，尤其是已知商品名为苄泽的那些，例如选自聚乙二醇(2)鲸蜡基醚(苄泽52)、聚乙二醇(2)油基醚(苄泽93)和聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)。其它适宜的苄泽表面活性剂包括聚乙二醇(4)月桂基醚(苄泽30)、聚乙二醇(10)月桂基醚(苄泽35)、聚乙二醇(20)鲸蜡基醚(苄泽58)和聚乙二醇(10)硬脂基醚(苄泽78)。

[0070] 另一种适宜类型的非离子表面活性剂为聚乙二醇的烷基苯基醚，尤其是4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基-聚乙二醇，也已知商品名为Triton X-100。

[0071] 特别适宜的是分子量小于1000g/mole、尤其是小于600g/mole的非离子表面活性剂，例如4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基聚乙二醇(Triton X-100)(647g/mole)、十二烷基麦芽糖苷(511g/mole)、辛基葡糖苷(292g/mole)、聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(362g/mole)、聚乙二醇(2)油基醚(苄泽93)(357g/mole)和聚乙二醇(2)鲸蜡基醚(苄泽52)(330g/mole)。

[0072] 制剂中非离子表面活性剂的浓度通常将为1-1000μg/mL范围，例如5-500μg/mL，例如10-200μg/mL，例如10-100μg/mL，尤其是约50μg/mL。在一个实施方案中，非离子表面活性剂存在的浓度为10-400μg/ml，例如20-400μg/ml、50-400μg/ml、10-300μg/ml、20-300μg/ml、50-300μg/ml、10-200μg/ml、20-200μg/ml或50-200μg/ml。

[0073] 在另一个实施方案中，胰岛素化合物的浓度为800-1000U/ml，并且非离子表面活性剂存在的浓度为50-200μg/mL。在该实施方案中，适宜地，非离子表面活性剂为十二烷基麦芽糖苷。

[0074] 适宜地，本发明的含水制剂的pH范围为5.5-9.0，尤其是6.5-8.0，例如7.0-7.8，例如7.0-7.5。为了使注射疼痛最轻，pH优选接近于生理pH(约pH7.4)。另一个感兴趣的pH为7.6-8.0，例如约7.8。另外一个感兴趣的pH为7.2-7.8，例如约7.6。

[0075] 适宜地，本发明的组合物包含缓冲剂(例如一种或多种缓冲剂)以稳定制剂的pH，也可以对其进行选择以增强蛋白质稳定性。在一个实施方案中，选择pKa接近于组合物pH的缓冲剂；例如，当组合物的pH范围为5.0-7.0时，适宜地采用组氨酸作为缓冲剂。这类缓冲剂的应用浓度可以为0.5-20mM，例如2-5mM。如果组氨酸被用作锌结合物质包括在制剂中，则其在该pH下也具有缓冲作用。作为另一个实例，当组合物的pH范围为6.1-8.1时，则适宜地采用磷酸盐如磷酸钠作为缓冲剂。这类缓冲剂的应用浓度可以为0.5-20mM，例如2-5mM，例如2mM。供选地，在另一个实施方案中，本发明的制剂如WO2008/084237(其全部内容引入本文作为参考)中所述那样进行了进一步稳定，WO2008/084237记载了包含蛋白质和一种或多种添加剂的制剂，特征在于所述体系基本上不含常规缓冲剂，即在组合物的预期储存温度范围如25℃下具有pKa处于该制剂的pH的1个单位内的可离子化基团的化合物。在该实施方案中，制剂的pH被设定为这样的值：在该值处，制剂具有就pH而言的最大可测量稳定性；所述一种或多种添加剂(替代的缓冲剂)能够与胰岛素化合物交换质子并且其pKa值在该制剂的预期储存温度范围下比制剂的pH高或低至少1个单位。这些添加剂可具有在组合物的预期储存温度(例如25℃)下pKa为含水制剂的pH的1至5个pH单位、优选1至3个pH单位、最优选1.5至2.5个pH单位的可离子化基团。这类添加剂通常可以以0.5-10mM、例如2-5mM的浓度应用。

[0076] 本发明的含水制剂涵盖宽范围的摩尔渗透压浓度，包括低渗、等渗和高渗组合物。优选地，本发明的制剂是基本等渗的。适宜地，根据施用途径(例如经注射)对制剂的摩尔渗透压浓度进行选择以使疼痛最轻。优选的制剂具有在约200至约500mOsm/L范围的摩尔渗透压浓度。优选地，摩尔渗透压浓度为约250至约350mOsm/L范围。更优选地，摩尔渗透压浓度为约300mOsm/L。

[0077] 可以用张力调节剂(例如一种或多种张力调节剂)调节制剂的张力。张力调节剂可以带电荷或不带电荷。带电荷的张力调节剂的实例包含盐，例如钠、钾、镁或钙离子与氯离子、硫酸根、碳酸根、亚硫酸根、硝酸根、乳酸根、琥珀酸根、醋酸根或马来酸根离子的组合(尤其是氯化钠或硫酸钠，特别是氯化钠)。由于在制备胰岛素制剂中使用标准酸化和随后中和步骤，本发明的胰岛素化合物制剂可以含有浓度为2-4mM的残余NaCl。氨基酸如精氨酸、甘氨酸或组氨酸也可用于此目的。带电荷的张力调节剂(例如NaCl)的使用浓度可以为100-300mM，例如约150mM。在一个实施方案中，本发明的制剂包含<10mM的氯化物(例如氯化钠)，例如<9mM、<8mM、<7mM<6mM或<5mM，或基本上不含氯化物(例如氯化钠)，即，除了可以贡献作为pH调节部分的任何氯化物外，没有向制剂中加入任何氯化物。

[0078] 不带电荷的张力调节剂的实例包含糖、糖醇和其它多元醇，例如海藻糖、蔗糖、甘露醇、甘油、1,2-丙二醇、棉子糖、乳糖、右旋糖、山梨醇或拉克替醇(尤其是海藻糖、甘露醇、甘油或1,2-丙二醇，特别是甘油)。不带电荷的张力调节剂的使用浓度优选为200-500mM，例如约300mM。另一个感兴趣的范围为100-500mM。在一个实施方案中，制剂中不带电荷的张力调节剂的浓度为100-300mM，例如150-200mM、170-180mM或约174mM。在一个实施方案中，制剂中不带电荷的张力调节剂是浓度为100-300mM、例如150-200mM、170-180mM或约174mM的甘油。

[0079] 当胰岛素化合物为赖脯胰岛素时，适宜地使用不带电荷的张力调节剂、优选浓度为200-500mM、例如约300mM的不带电荷的张力调节剂来调节张力。在该实施方案中，不带电

荷的张力调节剂适宜地选自海藻糖、甘露醇、甘油和1,2-丙二醇(最适宜为甘油)。在另一个实施方案中,不带电荷的张力调节剂的使用浓度为100-300mM,例如150-200mM、170-180mM或约174mM。在一个实施方案中,不带电荷的张力调节剂是浓度为100-300mM、例如150-200mM、170-180mM或约174mM的甘油。

[0080] 当胰岛素化合物为门冬胰岛素时,适宜地使用不带电荷的张力调节剂、优选浓度为200-500mM、例如约300mM的不带电荷的张力调节剂来调节张力。在该实施方案中,不带电荷的张力调节剂适宜地选自海藻糖、甘露醇、甘油和1,2-丙二醇(最适宜为甘油)。在另一个实施方案中,不带电荷的张力调节剂的使用浓度为100-300mM,例如150-200mM、170-180mM或约174mM。在一个实施方案中,不带电荷的张力调节剂是浓度为100-300mM、例如150-200mM、170-180mM或约174mM的甘油。

[0081] 当胰岛素化合物为赖谷胰岛素时,适宜地使用不带电荷的张力调节剂、优选浓度为200-500mM、例如约300mM的不带电荷的张力调节剂来调节张力。在该实施方案中,不带电荷的张力调节剂适宜地选自海藻糖、甘露醇、甘油和1,2-丙二醇(最适宜为甘油)。在另一个实施方案中,不带电荷的张力调节剂的使用浓度为100-300mM,例如150-200mM、170-180mM或约174mM。在一个实施方案中,不带电荷的张力调节剂是浓度为100-300mM、例如150-200mM、170-180mM或约174mM的甘油。

[0082] 制剂的离子强度可以根据式Ia计算:$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$

[0083] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了组合物中存在的所有离子(n)。对于计算目的,应当忽略胰岛素化合物本身的贡献。对于计算目的,应当忽略锌结合物质的贡献。适宜地,对于计算目的,应当忽略锌离子的贡献。对于两性离子,电荷的绝对值是排除了极性的总电荷,例如对于甘氨酸而言,可能的离子具有0、1或2个绝对电荷,对于天冬氨酸根而言,可能的离子具有0、1、2或3个绝对电荷。

[0084] 通常,制剂的离子强度适宜地小于40mM,例如小于30mM、小于20mM或小于10mM。

[0085] 在一个实施方案中,胰岛素化合物存在的浓度为500-1000U/ml,例如>500-1000U/ml、600-1000U/ml、>600-1000U/ml、700-1000U/ml、>700-1000U/ml、750-1000U/ml、>750-1000U/ml、800-1000U/ml、>800-1000U/ml、900-1000U/ml、>900-1000U/ml或1000U/ml,并且考虑制剂中除锌结合物质和胰岛素化合物之外的离子,离子强度小于40mM,例如小于30mM,例如小于20mM,例如小于10mM,例如1-10mM。在进一步的实施方案中,考虑制剂中除锌结合物质和胰岛素化合物之外的离子,离子强度小于35mM、小于30mM、小于25mM、小于20mM、小于15mM或小于10mM,或者是5-<40mM、5-30mM、5-20mM、2-20mM、1-10mM、2-10mM或5-10mM的范围。

[0086] 当胰岛素化合物为下述浓度的赖脯胰岛素时:500-1000U/ml,例如>500-1000U/ml,600-1000U/ml,>600-1000U/ml,700-1000U/ml,>700-1000U/ml,750-1000U/ml,>750-1000U/ml,800-1000U/ml,>800-1000U/ml,900-1000U/ml,>900-1000U/ml或1000U/ml,因为离子强度高的制剂的稳定性比离子强度低的制剂的稳定性差,所以将制剂的离子强度适宜地保持在最小水平,特别是在高浓度的胰岛素下如此。适宜地,考虑制剂中除锌结合物质和胰岛素化合物之外的离子,离子强度小于40mM,例如小于30mM,例如小于20mM,例如小于10mM,例如1-10mM。特别地,考虑制剂中除锌结合物质和胰岛素化合物之外的离子,离子强

度小于35mM、小于30mM、小于25mM、小于20mM、小于15mM或小于10mM，或者是5-<40mM、5-30mM、5-20mM、2-20mM、1-10mM、2-10mM或5-10mM的范围。

[0087] 当胰岛素化合物为下述浓度的门冬胰岛素时：500-1000U/ml，例如>500-1000U/ml、600-1000U/ml、>600-1000U/ml、700-1000U/ml、>700-1000U/ml、750-1000U/ml、>750-1000U/ml、800-1000U/ml、>800-1000U/ml、900-1000U/ml、>900-1000U/ml或1000U/ml，因为离子强度高的制剂的稳定性比离子强度低的制剂的稳定性差，所以将制剂的离子强度适宜地保持在最小水平。适宜地，考虑制剂中除锌结合物质和胰岛素化合物之外的离子，离子强度小于40mM，例如小于30mM，例如小于20mM，例如小于10mM。在该情况下，可以适宜地使用不带电荷的调节剂来调节张力。特别地，考虑制剂中除锌结合物质和胰岛素化合物之外的离子，离子强度为小于35mM、小于30mM、小于25mM、小于20mM、小于15mM或小于10mM，或者是5-<40mM、5-30mM、5-20mM、2-20mM、1-10mM、2-10mM或5-10mM的范围。

[0088] 当胰岛素化合物为下述浓度的赖谷胰岛素时：500-1000U/ml，例如>500-1000U/ml、600-1000U/ml、>600-1000U/ml、700-1000U/ml、>700-1000U/ml、750-1000U/ml、>750-1000U/ml、800-1000U/ml、>800-1000U/ml、900-1000U/ml、>900-1000U/ml或1000U/ml，因为离子强度高的制剂的稳定性比离子强度低的制剂的稳定性差，所以将制剂的离子强度适宜地保持在最小水平。适宜地，考虑制剂中除锌结合物质和胰岛素化合物之外的离子，离子强度小于40mM，例如小于30mM，例如小于20mM，例如小于10mM。在该情况下，可以适宜地使用不带电荷的调节剂来调节张力。特别地，考虑制剂中除锌结合物质和胰岛素化合物之外的离子，离子强度为小于35mM、小于30mM、小于25mM、小于20mM、小于15mM或小于10mM，或者是5-<40mM、5-30mM、5-20mM、2-20mM、1-10mM、2-10mM或5-10mM的范围。

[0089] 在另一个实施方案中，制剂的离子强度可以根据式Ib计算：

[0090] $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0091] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了组合物中存在的所有离子(n)，其中对于计算目的，应当忽略胰岛素化合物、锌结合物质和锌离子的贡献。对于两性离子，电荷的绝对值是排除了极性的总电荷，例如对于甘氨酸而言，可能的离子具有0、1或2个绝对电荷，对于天冬氨酸根而言，可能的离子具有0、1、2或3个绝对电荷。

[0092] 在该实施方案中，制剂的离子强度适宜地小于30mM、小于20mM或小于10mM。

[0093] 在一个实施方案中，胰岛素化合物存在的浓度为500-1000U/ml，例如>500-1000U/ml、600-1000U/ml、>600-1000U/ml、700-1000U/ml、>700-1000U/ml、750-1000U/ml、>750-1000U/ml、800-1000U/ml、>800-1000U/ml、900-1000U/ml、>900-1000U/ml或1000U/ml，并且考虑制剂中除锌结合物质、胰岛素化合物和锌离子之外的离子，离子强度小于30mM，例如小于20mM，例如小于10mM，例如1-10mM。在进一步的实施方案中，考虑除锌结合物质、胰岛素化合物和锌离子之外的离子，离子强度小于25mM、小于20mM、小于15mM或小于10mM，或者在5-<30mM、5-30mM、5-20mM、2-20mM、1-10mM、2-10mM或5-10mM的范围。

[0094] 当胰岛素化合物为下述浓度的赖脯胰岛素时：500-1000U/ml，例如>500-1000U/ml、600-1000U/ml、>600-1000U/ml、700-1000U/ml、>700-1000U/ml、750-1000U/ml、>750-1000U/ml、800-1000U/ml、>800-1000U/ml、900-1000U/ml、>900-1000U/ml或1000U/ml，因为

离子强度高的制剂的稳定性比离子强度低的制剂的稳定性差，所以将制剂的离子强度适宜地保持在最小水平，特别是在高浓度的胰岛素下如此。适宜地，考虑制剂中除锌结合物质、胰岛素化合物和锌离子之外的离子，离子强度小于30mM，例如小于20mM，例如小于10mM，例如1-10mM。特别地，考虑除锌结合物质、胰岛素化合物和锌离子之外的离子，离子强度小于25mM、小于20mM、小于15mM或小于10mM，或者是5-<30mM、5-30mM、5-20mM、2-20mM、1-10mM、2-10mM或5-10mM的范围。

[0095] 当胰岛素化合物为下述浓度的门冬胰岛素时：500-1000U/ml，例如>500-1000U/ml、600-1000U/ml、>600-1000U/ml、700-1000U/ml、>700-1000U/ml、750-1000U/ml、>750-1000U/ml、800-1000U/ml、>800-1000U/ml、900-1000U/ml、>900-1000U/ml或1000U/ml，因为离子强度高的制剂的稳定性比离子强度低的制剂的稳定性差，所以将制剂的离子强度适宜地保持在最小水平。适宜地，考虑制剂中除锌结合物质、胰岛素化合物和锌离子之外的离子，离子强度小于30mM，例如小于20mM，例如小于10mM。特别地，考虑除锌结合物质、胰岛素化合物和锌离子之外的离子，离子强度小于25mM、小于20mM、小于15mM或小于10mM，或者是5-<30mM、5-30mM、5-20mM、2-20mM、1-10mM、2-10mM或5-10mM的范围。可以使用不带电荷的张力调节剂适宜地调节张力。

[0096] 当胰岛素化合物为下述浓度的赖谷胰岛素时：500-1000U/ml，例如>500-1000U/ml、600-1000U/ml、>600-1000U/ml、700-1000U/ml、>700-1000U/ml、750-1000U/ml、>750-1000U/ml、800-1000U/ml、>800-1000U/ml、900-1000U/ml、>900-1000U/ml或1000U/ml，因为离子强度高的制剂的稳定性比离子强度低的制剂的稳定性差，所以将制剂的离子强度适宜地保持在最小水平。适宜地，考虑制剂中除锌结合物质、胰岛素化合物和锌离子之外的离子，离子强度小于30mM，例如小于20mM，例如小于10mM。特别地，考虑除锌结合物质、胰岛素化合物和锌离子之外的离子，离子强度小于25mM、小于20mM、小于15mM或小于10mM，或者是5-<30mM、5-30mM、5-20mM、2-20mM、1-10mM、2-10mM或5-10mM的范围。

[0097] 本发明的制剂可以任选地包含防腐剂(例如一种或多种防腐剂)，优选苯酚、间甲酚、氯甲酚、苯甲醇、尼泊金丙酯、尼泊金甲酯、苯扎氯铵或苄索氯铵。在一个实施方案中，所述制剂包含苯酚或间甲酚。在一个实施方案中，使用防腐剂的混合物，例如苯酚和间甲酚。

[0098] 本发明的制剂可以任选地含有烟酰胺。烟酰胺的存在可以进一步增加配制在本发明的组合物中的胰岛素的起效速度。适宜地，烟酰胺的浓度为10-150mM范围，优选20-100mM范围，例如约80mM。

[0099] 本发明的制剂可以任选地包含烟酸或其盐。烟酸或其盐的存在也可以进一步增加配制在本发明的组合物中的胰岛素的起效速度。适宜地，烟酸或其盐的浓度为10-150mM范围，优选20-100mM范围，例如约80mM。盐的实例包括金属盐，例如钠盐、钾盐和镁盐。

[0100] 通常，制剂可以包含烟酰胺和烟酸(或其盐)中的一者，而不是两者。

[0101] 本发明的制剂可以任选地包含曲前列尼或其盐。曲前列尼的存在可以进一步增加配制在本发明的组合物中的胰岛素的起效速度。适宜地，制剂中曲前列尼的浓度在0.1-12μg/mL的范围，例如0.1-10μg/ml、0.1-9μg/ml、0.1-8μg/ml、0.1-7μg/ml、0.1-6μg/ml、0.1-5μg/ml、0.1-4μg/ml、0.1-3μg/ml、0.1-2μg/ml、0.5-2μg/ml，例如约1μg/ml。

[0102] 在一个实施方案中，所述制剂不含血管扩张剂。在进一步的实施方案中，所述制剂不含曲前列尼、烟酰胺、烟酸或其盐。

[0103] 本发明的制剂可以任选包含其它有益组分，包含稳定剂。例如，可以包含氨基酸如精氨酸或脯氨酸，它们可能具有稳定化性质。因此，在一个实施方案中，本发明的制剂包含精氨酸。

[0104] 在本发明的一个实施方案中，制剂不含选自谷氨酸、抗坏血酸、琥珀酸、天门冬氨酸、马来酸、富马酸、己二酸和醋酸的酸，并且也不含有这些酸的相应离子形式。

[0105] 在本发明的一个实施方案中，制剂不含精氨酸。

[0106] 在本发明的一个实施方案中，制剂不含鱼精蛋白和鱼精蛋白盐。

[0107] 在本发明的一个实施方案中，制剂不含镁离子。

[0108] 加入镁离子(例如氯化镁的形式)可以提供稳定化作用。因此，在本发明的一个实施方案中，制剂含有镁离子，例如$MgCl_2$。

[0109] 在本发明的一个实施方案中，制剂不含钙离子。

[0110] 本发明的制剂可以进一步包含另外的治疗活性剂("活性剂")，特别是用于治疗糖尿病的活性剂(即，除了胰岛素化合物、特别是速效胰岛素化合物之外)，例如胰岛淀粉样多肽(amylin)类似物或GLP-1激动剂。在一个实施方案中，制剂进一步包含胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽，适宜地浓度为0.1-10mg/mL，例如0.2-6mg/mL。在一个实施方案中，制剂进一步包含GLP-1激动剂，例如利拉格鲁肽(liraglutide)、度拉糖肽、阿必鲁肽(albiglutide)、艾塞那肽或利西拉肽(lixisenatide)，适宜地浓度为10μg/mL至50mg/mL，例如200μg/mL至10mg/mL或1-10mg/mL。

[0111] 适宜地，本发明的制剂是足够稳定的，从而当长期储存时，高分子量物质的浓度保持在低水平。如本文所用的术语“高分子量物质”指如通过适宜的分析方法如尺寸排阻色谱法检测时，其表观分子量是母体胰岛素化合物的分子量的至少两倍的任意不可逆形成的蛋白质物质组分。即，高分子量物质是母体胰岛素的多聚集合物。该多聚集合物可以包含构象发生很大改变的母体蛋白质分子，或者它们可以是天然或近天然构象的母体蛋白质单元的集合。可以使用本领域已知的方法进行高分子量物质的测定，包括尺寸排阻色谱法、电泳、分析超速离心、光散射、动态光散射、静态光散射和场流分级法。

[0112] 适宜地，本发明的制剂是足够稳定的，从而它们于30℃储存至少1、2或3个月后保持基本上不含可视颗粒。适宜地，采用2.9.20.European Pharmacepoeia MonograpH(颗粒污染:可视颗粒)检测可视颗粒。例如，如果制剂根据实施例部分给出的定义、根据视觉评价方法B具有1、2或3、其是1或2的视觉评分，则它基本上不含可视颗粒。

[0113] 适宜地，本发明的制剂是足够稳定的，从而当长期储存时，相关物质的浓度保持在低水平。如本文所用的术语“相关物质”指通过母体胰岛素化合物的化学改性形成的任何蛋白质物质组分，特别是胰岛素的脱酰氨或环二酰亚胺形式。相关物质适宜地通过RP-HPLC检测。

[0114] 在优选的实施方案中，本发明的制剂于30℃储存1、2或3个月后保留至少95％、例如至少96％、例如至少97％、例如至少98％、例如至少99％的母体胰岛素化合物(以总蛋白质的重量计)。胰岛素化合物的百分比(以总蛋白质的重量计)可以通过尺寸排阻色谱法或RP-HPLC测定。

[0115] 在优选的实施方案中，本发明的制剂于30℃储存1、2或3个月后包含不高于4％(以总蛋白质的重量计)、优选不高于2％的高分子量物质。

[0116] 在优选的实施方案中，本发明的制剂于30℃储存1、2或3个月后包含不高于4％(以总蛋白质的重量计)，优选不高于2％、优选不高于1％的胰岛素化合物的A-21脱酰氨形式。

[0117] 在优选的实施方案中，在相同条件(例如30℃)和时间(例如1、2或3个月)的储存之后，本发明的组合物在储存期间呈现的高分子量物质增加应当比不含非离子表面活性剂、但其它方面相同的组合物低至少10％、优选低至少25％、更优选低至少50％。

[0118] 在优选的实施方案中，在相同条件(例如30℃)和时间(例如1、2或3个月)的储存之后，本发明的组合物在储存期间呈现的相关物质增加应当比不含非离子表面活性剂、但其它方面相同的组合物低至少10％、优选低至少25％、更优选低至少50％。

[0119] 本发明的制剂的作用速度可以在糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型(参见实施例，通用方法(c))中进行测定。在优选的实施方案中，采用该模型，与不含在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围(例如4.5-10范围)的锌结合物质、但是其它方面相同的组合物相比，本发明的组合物显示的T_{max}(即，胰岛素浓度达峰时间)短至少20％，优选短至少30％。在优选的实施方案中，使用该模型，与不含在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围(例如4.5-10范围)的锌结合物质、但是其它方面相同的组合物相比，本发明的组合物所呈现的在注射后第一个45分钟内的药效动力学性质的曲线下面积高至少20％，优选高至少30％。

[0120] 在一个实施方案中，本发明提供了组合物，包含：(i)浓度为500-1000U/ml的赖脯胰岛素，(ii)锌离子，(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，和(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷；并且其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质；采用糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型(参见实施例，通用方法(c))，与由赖脯胰岛素(100U/ml)、磷酸钠(13.2mM)、甘油(174mM)、间甲酚(29mM)、锌离子(19.7μg/mL，不包括抗衡离子)组成的调节至pH7.3的含水制剂相比，其呈现的T_{max}(即，胰岛素浓度达峰时间)短至少20％、优选短至少30％。在另一个实施方案中，本发明提供了组合物，包含：(i)浓度为500-1000U/ml的赖脯胰岛素，(ii)锌离子，(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，和(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷；并且其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质；采用糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型(参见实施例，通用方法(c))，与由赖脯胰岛素(100U/ml)、磷酸钠(13.2mM)、甘油(174mM)、间甲酚(29mM)、锌离子(19.7μg/mL，不包括抗衡离子)组成的调节至pH7.3的含水制剂相比，其显示的在注射后第一个45分钟内的药效动力学性质的曲线下面积高至少20％，优选高至少30％。

[0121] 在一个实施方案中，本发明提供了组合物，包含：(i)浓度为500-1000U/ml的门冬胰岛素，(ii)锌离子，(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，和(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷；并且其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质；采用糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型(参见实施例，通用方法(c))，与由门冬胰岛素(100U/ml)、磷酸钠(7mM)、甘油(174mM)、氯化钠(10mM)、苯酚(15.9mM)、间甲酚(15.9mM)和锌离子(19.7μg/mL，不包含抗衡阴离子)组成的调节至pH7.4

的含水制剂相比，其呈现的T_{max}(即，胰岛素浓度达峰时间)短至少20％、优选短至少30％。在另一个实施方案中，本发明提供了组合物，包含：(i)浓度为500-1000U/ml的门冬胰岛素，(ii)锌离子，(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，和(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷；并且其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质；采用糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型(参见实施例，通用方法(c))，与由门冬胰岛素(100U/ml)、磷酸钠(7mM)、甘油(174mM)、氯化钠(10mM)、苯酚(15.9mM)、间甲酚(15.9mM)和锌离子(19.7μg/mL，不包含抗衡阴离子)组成的调节至pH7.4的含水制剂相比，其显示的在注射后第一个45分钟内的药效动力学性质的曲线下面积高至少20％，优选高至少30％。

[0122] 在优选的实施方案中，本发明的组合物与包含100U/ml胰岛素化合物的相应制剂是生物等效的。

[0123] 如本文所用的“生物等效”指本发明的制剂与相应制剂具有同等或类似的药物动力学/药效动力学(PK/PD)性质。例如，本发明的制剂显示出与相应制剂基本上相同(例如在±20％内，例如在±10％内)的T_{MAX}或$T_{1/2MAX}$(根据通用方法的(c)部分中描述的糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型测量)。也可以通过将Student’s t-检验应用至如通用方法的(c)部分中描述的糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型中所述、采用两种不同组合物得到的药物动力学/药效动力学结果来确定生物等效性。

[0124] “相应制剂”指标准制剂，即，浓度为100U/ml的相同胰岛素化合物的市售可获得的制剂，例如**Humalog®**(对于赖脯胰岛素)或**NovoRapid®**(对于门冬胰岛素)或**Apidra®**(对于赖谷胰岛素)。

[0125] 在一个实施方案中，其中胰岛素化合物为赖脯胰岛素的本发明的组合物与浓度为100U/ml的赖脯胰岛素的市售制剂是生物等效的，所述市售制剂例如是由赖脯胰岛素(100U/ml)、磷酸钠(13.2mM)、甘油(174mM)、间甲酚(29mM)、锌离子(19.7μg/mL，不包含抗衡离子)组成的调节至pH7.3的含水制剂(即，**Humalog®**制剂)。

[0126] 在一个实施方案中，其中胰岛素化合物为门冬胰岛素的本发明的组合物与浓度为100U/ml的门冬胰岛素的市售制剂是生物等效的，所述市售制剂例如是由门冬胰岛素(100U/ml)、磷酸钠(7mM)、甘油(174mM)、氯化钠(10mM)、苯酚(15.9mM)、间甲酚(15.9mM)和锌离子(197μg/mL，不包含抗衡阴离子)组成的调节至pH7.4的含水制剂(即，**NovoRapid®**制剂)。

[0127] 根据本发明的另一方面，提供了用于治疗患有糖尿病的对象的本发明的制剂。还提供了治疗糖尿病的方法，该方法包括向需要其的对象施用有效量的本发明的制剂。

[0128] 本发明的组合物的典型胰岛素剂量为2-30U，例如5-15U。应当在进食前(即，开始进餐之前)15分钟和进食后(即，进餐结束之后)15分钟之间的时间窗适宜地进行施用。

[0129] 在一个实施方案中，本发明的制剂与长效胰岛素如甘精胰岛素或德谷胰岛素共同施用，浓度适宜地为50-1000U/ml、例如100-500U/ml或100-200U/ml。

[0130] 在一个实施方案中，本发明的组合物通过静脉内注射或输注或者皮下或肌内注射

进行施用。在一个实施方案中，本发明的组合物不用于通过鼻内递送施用。

[0131] 本发明的一个方面是含有一个剂量或多个剂量的本发明制剂的容器，例如由塑料或玻璃制成的容器。所述容器可以例如是被设计成与注射装置一起使用的可置换形式的药筒。

[0132] 本发明的制剂可以被适宜地包装用于注射、尤其是皮下或肌内注射。皮下注射是优选的。注射可以通过常规注射器或更优选经由适用于糖尿病对象的笔式装置进行。示例性的笔式装置包括**Kwikpen®**装置和**Flexpen®**装置。

[0133] 本发明的一个方面是注射装置，特别是适用于皮下或肌内注射的装置，用于单次或多次应用，其包括含有一个剂量或多个剂量的本发明制剂的容器和注射针。在一个实施方案中，所述容器是含有多个剂量的可置换药筒。在一个实施方案中，针是可置换的，例如在每次使用后置换。

[0134] 本发明的另一个方面是医疗装置，其包括包含多个剂量的本发明制剂的储库和适于自动或遥控操作、以便在自动或遥控操作时将一个或多个剂量的本发明制剂施用于机体、例如皮下或肌内施用于机体的泵。这类装置可以佩戴在体外或植入到体内。

[0135] 本发明的制剂可以通过将成分混合来制备。例如，可以将胰岛素化合物溶于包含其它组分的含水制剂中。供选地，可以将胰岛素化合物溶于强酸(通常是HCl)中，在溶解后用包含其它组分的含水制剂稀释，然后通过添加碱(例如NaOH)将其pH调至所需pH。作为该方法的变体，可以在稀释步骤之前进行中和酸溶液的步骤，然后在稀释步骤之后可能不需要调节pH(或者仅需要略微调节)。

[0136] 根据本发明的另一个方面，提供了适于用水性介质重构的干固体药物组合物，其在重构后包含：(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)浓度为1mM或更高的锌结合物质，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，和(iv)非离子表面活性剂；并且其中所述组合物基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质。这类制剂适宜地具有小于40mM的离子强度，所述离子强度采用下式计算：

[0137] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0138] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。因此，本发明的制剂可以通过将这类干固体药物组合物溶于水性介质如水或盐水中来制备。这类干固体药物组合物可以通过将本发明的制剂脱水(例如冷冻干燥)来制备。本发明还提供了含有一个剂量或多个剂量的这类干固体药物组合物的容器。

[0139] 在一个实施方案中，提供了加速含水液体药物制剂起效的方法，所述含水液体药物制剂包含：(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物，(ii)锌离子，和(iii)非离子表面活性剂；该方法包括向制剂中加入浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质。

[0140] 在一个实施方案中，提供了浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的

logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质用于加速含水液体药物制剂的起效的用途，所述含水液体药物制剂包含：(i)浓度为500-1000U/ml的胰岛素化合物，(ii)锌离子，和(iii)非离子表面活性剂，其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质。

[0141] 本发明的进一步方面包括：

[0142] •含水液体药物制剂，包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM如44mM，或10-30mM，例如10-20mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，和(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0143] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0144] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/ml，例如20-400μg/ml、50-400μg/ml、10-300μg/ml、20-300μg/ml、50-300μg/ml、10-200μg/ml、20-200μg/ml或50-200μg/ml。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0145] •含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0146] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0147] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活

性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0148] •含水液体药物制剂，如下述组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0149] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0150] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0151] •含水液体药物制剂，包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质，例如柠檬酸根，和(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于10的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0152] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0153] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0154] •含水液体药物制剂,由如下组分组成:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,(iii)锌结合物质,浓度为1mM或更高(例如10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM),选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质,例如柠檬酸根,(iv)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷;(iv)任选的一种或多种缓冲剂,例如磷酸盐,如磷酸钠;(v)任选的一种或多种防腐剂,例如苯酚和间甲酚;(vi)任选的一种或多种张力调节剂,例如甘油或NaCl,和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂,例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽;其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于10的锌结合物质,并且其中所述制剂的离子强度小于40mM,例如小于30mM、小于20mM或小于10mM,所述离子强度采用下式计算:

[0155] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0156] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0157] •含水液体药物制剂,由如下组分组成:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,(iii)锌结合物质,浓度为1mM或更高(例如10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM),选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质,例如柠檬酸根,(iv)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷;(iv)任选的一种或多种缓冲剂,例如磷酸盐,如磷酸钠;(v)任选的一种或多种防腐剂,例如苯酚和间甲酚;(vi)任选的一种或多种张力调节剂,例如甘油或NaCl,和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂,例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如

利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0158] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5\times\sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0159] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0160] •含水液体药物制剂，包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)作为锌结合物质的柠檬酸根，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，和(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0161] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5\times\sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0162] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0163] •含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)作为锌结合物质的柠檬酸根，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结

合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0164] Ia: $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0165] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0166] •含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000

[0167] U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)作为锌结合物质的柠檬酸根，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0168] Ia: $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0169] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0170] •含水液体药物制剂，包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM如44mM，或10-30mM，例如10-20mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；和(v)胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计

算：

[0171] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0172] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽的浓度范围为0.1-10mg/mL，例如0.2-6mg/mL。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0173] •含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0174] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0175] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽的浓度范围为0.1-10mg/mL，例如0.2-6mg/mL。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0176] •含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在

4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)胰岛淀粉样多肽类似物，例如普兰林肽；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0177] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0178] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽的浓度范围为0.1-10mg/mL，例如0.2-6mg/mL。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0179] ·含水液体药物制剂，包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM如44mM，或10-30mM，例如10-20mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；和(v)GLP-1激动剂，例如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0180] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0181] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽的浓度范围为10μg/mL至50mg/mL、200μg/mL至10mg/mL，或1-10mg/mL。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0182]　•含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)GLP-1激动剂，例如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0183]

$$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0184]　其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽的浓度范围为10μg/mL至50mg/mL、200μg/mL至10mg/mL、或1-10mg/mL。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0185]　•含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)GLP-1激动剂，例如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0186]

$$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0187]　其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，GLP-1

激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽的浓度范围为10μg/mL至50mg/mL、200μg/mL至10mg/mL或1-10mg/mL。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0188] •含水液体药物制剂，包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM如44mM，或10-30mM，例如10-20mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；和(v)曲前列尼或其盐；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0189] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0190] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，曲前列尼的浓度范围为0.1-12μg/mL，例如0.1-10μg/ml、0.1-9μg/ml、0.1-8μg/ml、0.1-7μg/ml、0.1-6μg/ml、0.1-5μg/ml、0.1-4μg/ml、0.1-3μg/ml、0.1-2μg/ml、0.5-2μg/ml，例如约1μg/ml。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0191] •含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)曲前列尼或其盐；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于

20mM或小于10mM,所述离子强度采用下式计算:

[0192] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0193] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,曲前列尼的浓度范围为0.1-12μg/mL,例如0.1-10μg/ml、0.1-9μg/ml、0.1-8μg/ml、0.1-7μg/ml、0.1-6μg/ml、0.1-5μg/ml、0.1-4μg/ml、0.1-3μg/ml、0.1-2μg/ml、0.5-2μg/ml,例如约1μg/ml。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0194] •含水液体药物制剂,由如下组分组成:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,(iii)锌结合物质,浓度为1mM或更高(例如10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM),选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质,例如柠檬酸根,(iv)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷;(iv)任选的一种或多种缓冲剂,例如磷酸盐,如磷酸钠;(v)任选的一种或多种防腐剂,例如苯酚和间甲酚;(vi)任选的一种或多种张力调节剂,例如甘油或NaCl,和(vii)曲前列尼或其盐;并且其中所述制剂的离子强度小于40mM,例如小于30mM、小于20mM或小于10mM,所述离子强度采用下式计算:

[0195] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0196] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,曲前列尼的浓度范围为0.1-12μg/mL,例如0.1-10μg/ml、0.1-9μg/ml、0.1-8μg/ml、0.1-7μg/ml、0.1-6μg/ml、0.1-5μg/ml、0.1-4μg/ml、0.1-3μg/ml、0.1-2μg/ml、0.5-2μg/ml例如,约1μg/ml。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0197] •含水液体药物制剂,包含(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%

或更高、例如0.5%或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM如44mM，或10-30mM，例如10-20mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；和(v)烟酰胺、烟酸或其盐；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0198] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0199] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，烟酰胺、烟酸或其盐的浓度范围为10-150mM，例如20-100mM，例如约80mM。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0200] •含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)烟酰胺、烟酸或其盐；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0201] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0202] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，烟酰胺、烟酸或其盐的浓度范围为10-150mM，例如20-100mM，例如约80mM。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个

进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0203] •含水液体药物制剂，由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)烟酰胺、烟酸或其盐；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0204] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0205] 其中c_x为离子x的摩尔浓度($mol\ L^{-1}$)，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，烟酰胺、烟酸或其盐的浓度范围为10-150mM，例如20-100mM，例如约80mM。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0206] •适于用水性介质重构的干固体药物组合物，其在重构后包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，和(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0207] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0208] 其中c_x为离子x的摩尔浓度($mol\ L^{-1}$)，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一

步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0209] •适于用水性介质重构的干固体药物组合物，其在重构后由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0210] Ia： $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0211] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0212] •适于用水性介质重构的干固体药物组合物，其在重构后由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0213] Ia: $$I=0.5\times\sum_{X=1}^{n}c_x z_x^2$$

[0214] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0215] •适于用水性介质重构的干固体药物组合物,其在重构后包含:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,(iii)锌结合物质,浓度为1mM或更高(例如10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM),选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质,例如柠檬酸根,和(iv)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷;其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于10的锌结合物质,并且其中所述制剂的离子强度小于40mM,例如小于30mM、小于20mM或小于10mM,所述离子强度采用下式计算:

[0216] Ia: $$I=0.5\times\sum_{X=1}^{n}c_x z_x^2$$

[0217] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0218] •适于用水性介质重构的干固体药物组合物,其在重构后由如下组分组成:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,(iii)锌结合物质,浓度为1mM或更高(例如10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM),选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质,例如柠檬酸根,(iv)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷;(iv)任选的一种或多种缓冲剂,例如磷酸盐,如磷酸钠;(v)任选的一种或多种防腐剂,例如苯酚和间甲酚;(vi)任选的一种或多种张力调节剂,例如甘油或NaCl,和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂,例如胰岛淀粉样多肽类似

物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于10的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0219] $$\mathbf{Ia};\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0220] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0221] •适于用水性介质重构的干固体药物组合物，其在重构后由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)锌结合物质，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质，例如柠檬酸根，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0222] $$\mathbf{Ia}:\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0223] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0224] •适于用水性介质重构的干固体药物组合物，其在重构后包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂

中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)作为锌结合物质的柠檬酸根，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，和(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0225] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0226] 其中c_x为离子x的摩尔浓度($mol\ L^{-1}$)，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0227] •适于用水性介质重构的干固体药物组合物，其在重构后由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)作为锌结合物质的柠檬酸根，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0228] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0229] 其中c_x为离子x的摩尔浓度($mol\ L^{-1}$)，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0230] •适于用水性介质重构的干固体药物组合物，其在重构后由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)作

为锌结合物质的柠檬酸根，浓度为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)，(iv)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0231] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0232] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0233] •一种加速含水液体药物制剂的起效的方法，所述含水液体药物制剂包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，和(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；该方法包括向所述制剂中加入浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质，例如柠檬酸根，浓度适宜地为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0234] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0235] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0236] •一种加速含水液体药物制剂的起效的方法，所述含水液体制剂由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，

例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌，(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；该方法包括向所述制剂中加入浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质，例如柠檬酸根，浓度适宜地为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0237] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0238] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0239] •一种加速含水液体药物制剂的起效的方法，所述含水液体制剂由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌，(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；该方法包括向所述制剂中加入浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质，例如柠檬酸根，浓度适宜地为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)；其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0240] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0241] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μ g/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0242] •一种加速含水液体药物制剂的起效的方法，所述含水液体药物制剂包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，和(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；该方法包括向所述制剂中加入浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质的锌结合物质，例如柠檬酸根，浓度适宜地为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于10的锌结合物质，其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0243] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0244] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0245] •一种加速含水液体药物制剂的起效的方法，所述含水液体药物制剂由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；该方法包括向所述制剂中加入浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质的锌结合物质，例如柠檬酸根，浓度适宜地为1mM或更高(例如10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于10的锌结合物质，其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0246] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0247] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0248] •一种加速含水液体药物制剂的起效的方法,所述含水液体药物制剂由如下组分组成:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,(iii)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷;(iv)任选的一种或多种缓冲剂,例如磷酸盐,如磷酸钠;(v)任选的一种或多种防腐剂,例如苯酚和间甲酚;(vi)任选的一种或多种张力调节剂,例如甘油或NaCl,和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂,例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽;该方法包括向所述制剂中加入浓度为1mM或更高的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质的锌结合物质,例如柠檬酸根,浓度适宜地为1mM或更高(例如10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM);其中所述制剂的离子强度小于40mM,例如小于30mM、小于20mM或小于10mM,所述离子强度采用下式计算:

[0249] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0250] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0251] •一种加速含水液体药物制剂的起效的方法,所述含水液体药物制剂包含:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,和(iii)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷;该方法包括加入作为锌结合物质的柠檬酸根,浓度为1mM或更高(适宜地为10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM);

其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0252] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0253] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0254] •一种加速含水液体药物制剂的起效的方法，所述含水液体药物制剂由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；该方法包括加入浓度为1mM或更高(适宜地为10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)的作为锌结合物质的柠檬酸根(其可以优选地作为柠檬酸掺入到所述制剂中)；其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0255] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0256] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0257] •一种加速含水液体药物制剂的起效的方法，所述含水液体药物制剂由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷；(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任

选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；该方法包括加入浓度为1mM或更高(适宜地为10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)的作为锌结合物质的柠檬酸根(其可以优选地作为柠檬酸掺入到所述制剂中)；并且其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0258] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0259] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0260] •浓度为1mM或更高(适宜地为10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质如柠檬酸根用于加速含水液体药物制剂的起效的用途，其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，所述含水液体药物制剂包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，和(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷，其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0261] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0262] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0263] •浓度为1mM或更高(适宜地为10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质如柠檬酸根用于加速含水液体药物制剂的起效的用途，其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，所述含水液体药物制剂由如下组分组

成:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,(iii)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷;(iv)任选的一种或多种缓冲剂,例如磷酸盐,如磷酸钠;(v)任选的一种或多种防腐剂,例如苯酚和间甲酚;(vi)任选的一种或多种张力调节剂,例如甘油或NaCl,和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂,例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽;其中所述制剂的离子强度小于40mM,例如小于30mM、小于20mM或小于10mM,所述离子强度采用下式计算:

[0264] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0265] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0266] •浓度为1mM或更高(适宜地为10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM)的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-12.3范围的物质的锌结合物质如柠檬酸根用于加速含水液体药物制剂的起效的用途,所述含水液体药物制剂由如下组分组成:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,(iii)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷,(iv)任选的一种或多种缓冲剂,例如磷酸盐,如磷酸钠;(v)任选的一种或多种防腐剂,例如苯酚和间甲酚;(vi)任选的一种或多种张力调节剂,例如甘油或NaCl,和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂,例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽;其中所述制剂的离子强度小于40mM,例如小于30mM、小于20mM或小于10mM,所述离子强度采用下式计算:

[0267] $$\mathbf{Ia:}\quad I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0268] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一

步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0269] •浓度为1mM或更高(适宜地为10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM)的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质的锌结合物质如柠檬酸根用于加速含水液体药物制剂的起效的用途,其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于10的锌结合物质,所述含水液体药物制剂包含:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,和(iii)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷,其中所述制剂的离子强度小于40mM,例如小于30mM、小于20mM或小于10mM,所述离子强度采用下式计算:

[0270] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0271] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活性剂为烷基糖苷,例如十二烷基麦芽糖苷,浓度为10-400μg/mL,例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中,锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根),制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM,例如30-50mM,例如40-50mM,例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中,胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0272] •浓度为1mM或更高(适宜地为10-50mM,例如20-50mM,例如30-50mM,例如44mM)的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质的锌结合物质如柠檬酸根用于加速含水液体药物制剂的起效的用途,其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于10的锌结合物质,所述含水液体药物制剂由如下组分组成:(i)胰岛素化合物,浓度为500-1000U/ml,例如800-1000U/ml或1000U/ml,(ii)锌离子,例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05%或更高、例如0.5%或更高重量的锌,(iii)非离子表面活性剂,例如烷基糖苷,如十二烷基麦芽糖苷,(iv)任选的一种或多种缓冲剂,例如磷酸盐,如磷酸钠;(v)任选的一种或多种防腐剂,例如苯酚和间甲酚;(vi)任选的一种或多种张力调节剂,例如甘油或NaCl,和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂,例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽;其中所述制剂的离子强度小于40mM,例如小于30mM、小于20mM或小于10mM,所述离子强度采用下式计算:

[0273] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0274] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}),z_x为离子x的电荷的绝对值,求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中,表面活

性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0275] •浓度为1mM或更高(适宜地为10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)的选自在25℃对锌离子结合而言的logK在4.5-10范围的物质的锌结合物质如柠檬酸根用于加速含水液体药物制剂的起效的用途，所述含水液体药物制剂由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷，(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0276] **Ia:** $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0277] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在进一步的实施方案中，锌结合物质为柠檬酸根或组氨酸(尤其是柠檬酸根)，制剂中柠檬酸根或组氨酸的浓度为10-50mM，例如30-50mM，例如40-50mM，例如约44mM。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0278] •浓度为1mM(适宜地为10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)的作为锌结合物质的柠檬酸根用于加速含水液体药物制剂的起效的用途，其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，所述含水液体药物制剂包含：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，和(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷，其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0279] Ia: $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0280] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。

[0281] •浓度为1mM(适宜地为10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)的作为锌结合物质的柠檬酸根用于加速含水液体药物制剂的起效的用途，其中所述制剂基本上不含EDTA和任何其它的在25℃对锌离子结合而言的logK大于12.3的锌结合物质，所述含水液体药物制剂由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷，(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0282] Ia: $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0283] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0284] •浓度为1mM(适宜地为10-50mM，例如20-50mM，例如30-50mM，例如44mM)的作为锌结合物质的柠檬酸根用于加速含水液体药物制剂的起效的用途，所述含水液体制剂由如下组分组成：(i)胰岛素化合物，浓度为500-1000U/ml，例如800-1000U/ml或1000U/ml，(ii)锌离子，例如浓度基于制剂中胰岛素化合物的重量计为0.05％或更高、例如0.5％或更高重量的锌，(iii)非离子表面活性剂，例如烷基糖苷，如十二烷基麦芽糖苷，(iv)任选的一种或多种缓冲剂，例如磷酸盐，如磷酸钠；(v)任选的一种或多种防腐剂，例如苯酚和间甲酚；(vi)任选的一种或多种张力调节剂，例如甘油或NaCl，和(vii)任选的一种或多种另外的活性剂，例如胰岛淀粉样多肽类似物如普兰林肽或者GLP-1激动剂如利拉格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、艾塞那肽或利西拉肽；其中所述制剂的离子强度小于40mM，例如小于30mM、小于20mM或小于10mM，所述离子强度采用下式计算：

[0285] Ia: $$I = 0.5 \times \sum_{X=1}^{n} c_x z_x^2$$

[0286] 其中c_x为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1})，z_x为离子x的电荷的绝对值，求和覆盖了制剂中存在的除锌结合物质和胰岛素化合物之外的所有离子(n)。在一个实施方案中，表面活

性剂为烷基糖苷，例如十二烷基麦芽糖苷，浓度为10-400μg/mL，例如20-400μg/mL、50-400μg/mL、10-300μg/mL、20-300μg/mL、50-300μg/mL、10-200μg/mL、20-200μg/mL或50-200μg/mL。在第一个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖脯胰岛素。在第二个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为门冬胰岛素。在第三个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为赖谷胰岛素。在第四个进一步的实施方案中，胰岛素化合物为重组人胰岛素。

[0287] 在至少一些实施方案中的本发明的制剂预期具有一个或多个下述有利的性质：

[0288] •当施用于对象时起效速度快，典型地比正常人胰岛素更快；

[0289] •起效速度快，典型地与具有100U/ml胰岛素化合物浓度的相应制剂一样快；

[0290] •胰岛素浓度高，同时保持起效速度快；

[0291] •当储存时具有良好的物理稳定性，尤其是如通过HMWS的含量或视觉检测颗粒所测定；

[0292] •当储存时具有良好的化学稳定性，尤其是如通过相关产物如脱酰胺产物的量所测定。

[0293] <u>缩写</u>

[0294] DETA 二亚乙基三胺

[0295] EDTA 乙二胺四乙酸

[0296] EGTA 乙二醇四乙酸

[0297] HPLC 高效液相色谱法

[0298] HMWS 高分子量物质

[0299] RP 反相

[0300] SEC 尺寸排阻色谱法

[0301] TETA 三亚乙基四胺

[0302] PD 药效动力学

[0303] PK 药物动力学

实施例

[0304] <u>通用方法</u>

[0305] (a)<u>尺寸排阻色谱法(SEC)</u>

[0306] 采用Waters ACQUITY H-class Bio **UPLC®** 系统(使用1.7μm Ethylene Bridged Hybrid **125Å**孔填充材料，300mm*4.6mm柱)进行胰岛素制剂的超高效尺寸排阻色谱法。将柱子在0.65mg/mL L-精氨酸、20％v/v乙腈、15％v/v冰醋酸流动相中进行平衡，以0.4mL/分钟对10μL用0.01M HCl酸化的样品进行分析，使用276nm UV检测。所有分析均在环境温度进行。

[0307] (b)<u>反相色谱法(RP-HPLC)</u>

[0308] 采用Waters ACQUITY H-class Bio **UPLC®** 系统(使用1.7μm Ethylene Bridged Hybrid颗粒，用C18配体三官能团固定的**130 Å** 孔树脂，50mm*2.1mm柱)进行超高效反相色谱法。将胰岛素样品在82％w/v Na_2SO_4、18％v/v乙腈，pH2.3的流动相中结合，用

50%w/v Na_2SO_4、50%v/v乙腈梯度流洗脱。将2μL样品用0.01M HCl酸化,以0.61mL/分钟进行分析,使用214nm UV检测。所有分析均在40℃进行。

[0309] (c)糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型:测定起效速度的方法:

[0310] 使用10只雄性糖尿病Yucatan小型猪。给猪皮下注射受试制剂的样品,就注射而言在各时间点(min)取血(1或2ml)直到注射后约240分钟。对于药效动力学性质,对血清的葡萄糖进行分析(使用市售可获得的血糖仪)。对于药物动力学性质,采用免疫测定法测定血清中的胰岛素浓度。

[0311] 为了评价制剂的生物等效性,对该研究中使用的整组10只猪计算T_{MAX}(即,达到最大血清胰岛素浓度的时间)的平均值和相应标准偏差。类似地,对该研究中使用的整组10只猪计算$T_{1/2MAX}$(即,达到半数最大浓度的时间)的平均值和相应标准偏差。接着,使用Student t-检验(95%置信区间)进行任意两个受试制剂之间的生物等效性评价。如果应用于两个样品的结果群体的t-检验的p-值为≥0.05,则样品被认为是生物等效的,如果结果<0.05,则样品被认为是非生物等效的。

[0312] (d)视觉评价

[0313] 采用2.9.20.European Pharmacepoeia Monograph(颗粒污染:可视颗粒)适宜地检测可视颗粒。所需装置由包括下述的观察台组成:

[0314] ·以垂直位置安装的适当尺寸的亚光黑色面板

[0315] ·挨着所述黑色面板以垂直位置安装的适当尺寸的无眩光白色面板

[0316] ·可调灯座,装有适宜的、有阴影的白光源和适宜的光散射器(含两个13W荧光管、每个荧光管长度为525mm的观察照明器是适宜的)。观察点的光照强度维持在2000lux至3750lux之间。

[0317] 从容器除去任何粘附的标签,对其外部进行洗涤和干燥。将容器轻轻涡旋或倒置,确保不引入气泡,将其在白色面板前观察约5秒。在黑色面板前重复该过程。记录存在的任何颗粒。

[0318] 视觉评分分级如下:

[0319] 视觉评价评分方法A

[0320] 视觉评分1:澄清溶液,不含可视颗粒

[0321] 视觉评分2:少量颗粒形成

[0322] 视觉评分3:更显著的沉淀

[0323] 视觉评价评分方法B

[0324] 视觉评分1:澄清溶液,实际上不含颗粒

[0325] 视觉评分2:～5个非常小的颗粒

[0326] 视觉评分3:～10-20个非常小的颗粒

[0327] 视觉评分4:20-50个颗粒,包括较大颗粒

[0328] 视觉评分5:>50个颗粒,包括较大颗粒

[0329] 虽然视觉评分为4和5的样品中的颗粒在正常灯光下的偶然视觉评价时是明显可检测的,但是视觉评分为1-3的样品在相同评价时通常显示是澄清溶液。视觉评分为1-3的样品被认为"合格";视觉评分为4-5的样品被认为"不合格"。

[0330] 实施例1-实施例制剂

[0331] 可以制备下述实施例制剂：

[0332] 实施例A：

门冬胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
[0333] 锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)
柠檬酸	44mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 A1、A2 或 A3 (参见下述)
注射用水	适量
[0334] 残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.4	

[0335] 实施例A1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0336] 实施例A2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0337] 实施例A3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0338] 实施例B：

[0339]

门冬胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)
柠檬酸	44mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 B1、B2 或 B3 (参见下述)
注射用水	适量
残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.8	

[0340] 实施例B1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0341] 实施例B2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0342] 实施例B3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0343] 实施例C：

[0344]

赖脯胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)
柠檬酸	44mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 C1、C2 或 C3 (参见下述)
注射用水	适量
残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.4	

[0345]

[0346] 实施例C1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0347] 实施例C2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0348] 实施例C3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0349] 实施例D：

[0350]

赖脯胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)
柠檬酸	44mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 D1、D2 或 D3(参见下述)
注射用水	适量
残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.8	

[0351] 实施例D1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0352] 实施例D2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0353] 实施例D3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0354] 实施例E：

[0355]

赖谷胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)
柠檬酸	44mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 E1、E2 或 E3 (参见下述)
注射用水	适量
残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.4	

[0356] 实施例E1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0357] 实施例E2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0358] 实施例E3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0359] 实施例F:

[0360] [0361]

赖谷胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)
柠檬酸	44mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 F1、F2 或 F3 (参见下述)
注射用水	适量
残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.8	

[0362] 实施例F1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0363] 实施例F2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0364] 实施例F3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0365] 实施例G:

门冬胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)

[0366]

TETA	5mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 G1、G2 或 G3 (参见下述)
注射用水	适量
残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.4	

[0367] 实施例G1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0368] 实施例G2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0369] 实施例G3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0370] 实施例H:

[0371]

门冬胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)

[0372]

TETA	5mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 H1、H2 或 H3 (参见下述)
注射用水	适量
残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.8	

[0373] 实施例H1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0374] 实施例H2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0375] 实施例H3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0376] 实施例I:

[0377]

门冬胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)
DETA	5mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 I1、I2 或 I3 (参见下述)
注射用水	适量
残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.4	

[0378] 实施例I1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0379] 实施例I2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0380] 实施例I3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0381] 实施例J:

[0382]

门冬胰岛素	1000 U/ml
磷酸钠	2mM
苯酚	15.9mM
间甲酚	15.9mM
锌离子(如 $ZnCl_2$)	197μg/ml (3mM)，基于制剂中胰岛素化合物的重量计等于 0.55% (w/w)
TETA	5mM
甘油	174mM
表面活性剂	选自 J1、J2 或 J3 (参见下述)
注射用水	适量
残余 NaCl	制备期间的酸化和随后中和形成了 2-4mM NaCl
pH 调节至 7.8	

[0383] 实施例J1:表面活性剂＝十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)

[0384] 实施例J2:表面活性剂＝聚山梨酯20(吐温20)(0.05mg/ml)

[0385] 实施例J3:表面活性剂＝聚乙二醇(2)十二烷基醚(苄泽L4)(0.05mg/ml)

[0386] 上述制剂的制备方法：

[0387] 将胰岛素粉末加入水中，并且加入HCl直至粉末完全溶解(pH必须<3以实现完全溶解)。加入$ZnCl_2$至所需水平。一旦溶解，将pH调节至约7，用水调节体积以使得胰岛素的浓度

为2×所需浓度。然后，将组合物与另外赋形剂的混合物(所有都为2×所需浓度)以1:1(v/v)混合。

[0388] 实施例2-在柠檬酸三钠、L-组氨酸和焦磷酸根的存在下，十二烷基麦芽糖苷和聚山梨酯80对门冬胰岛素(1000U/ml)稳定性的影响

[0389] 在存在和不存在十二烷基麦芽糖苷或聚山梨酯80的情况下，在包含柠檬酸三钠(44mM)、L-组氨酸(22mM)或焦磷酸根(22mM)的制剂中研究了门冬胰岛素(1000U/ml)的稳定性。所有组合物(除了基于**NovoRapid®**组合物的对照，参见下述)进一步包含苯酚(15.9mM)、间甲酚(15.9mM)、磷酸钠(2mM)、甘油(174mM)、氯化钠(10mM)和锌离子(197μg/mL，不包含抗衡阴离子，作为$ZnCl_2$)，并调节至pH7.4。

[0390] 为了对比，该研究中还包括在100U/ml市售门冬胰岛素产品(**NovoRapid®**)的组合物中的门冬胰岛素(1000U/ml)制剂。使用与该实验中研究的所有其它1000U/ml制剂相同的方法制备了该制剂，其含有市售**NovoRapid®**产品的赋形剂。调节锌离子的浓度以确保门冬胰岛素和锌离子之间的比例与100U/ml **NovoRapidd®**产品中相同。因此，制剂包含磷酸钠(7mM)、甘油(174mM)、氯化钠(10mM)、苯酚(15.9mM)、间甲酚(15.9mM)和锌离子(197μg/ml，不包含抗衡阴离子)，并调节至pH7.4。

[0391] 采用视觉评价评分方法B已经显示(表1)，柠檬酸三钠、L-组氨酸或焦磷酸根的存在导致门冬胰岛素的颗粒形成速率相当大地增加。十二烷基麦芽糖苷的存在缓和了去稳定作用。聚山梨酯80也显示出稳定作用，虽然程度与十二烷基麦芽糖苷不同。

[0392] 表1：在指定温度下储存后采用视觉评价评分方法B对门冬胰岛素(1000U/ml)制剂进行的视觉评分

[0393]

加速剂	表面活性剂	离子强度*(mM)	T=0周	2-8°C(12周)	30°C(4周)	30°C(12周)	37°C(4周)
无	无	24.16	1	1	2	2	3
柠檬酸根(44mM)	无	24.16	1	2	4	5	5
柠檬酸根(44mM)	十二烷基麦芽糖苷(50μg/ml)	24.16	1	1	1	2	3
柠檬酸根(44mM)	聚山梨酯80(50μg/ml)	24.16	1	2	1	3	5
组氨酸(22mM)	无	24.16	1	2	4	5	5
组氨酸(22mM)	十二烷基麦芽糖苷(50μg/ml)	24.16	1	1	2	3	4
组氨酸(22mM)	聚山梨酯80(50μg/ml)	24.16	1	2	4	5	4

[0394]

加速剂	表面活性剂	离子强度*(mM)	T=0周	2-8℃(12周)	30℃(4周)	30℃(12周)	37℃(4周)
焦磷酸根(22mM)	无	24.16	1	3	5	5	5
焦磷酸根(22mM)	十二烷基麦芽糖苷(50μg/ml)	24.16	1	1	2	3	4
焦磷酸根(22mM)	聚山梨酯80(50μg/ml)	24.16	1	1	4	5	5
NovoRapid®对照(配制为1000 U/ml)		35.83	1	1	2	2	3

[0395] *离子强度计算考虑了制剂中除锌结合物质(柠檬酸三钠、L-组氨酸或焦磷酸根)和胰岛素化合物之外的所有离子,采用式Ia。

[0396] 实施例3-在存在和不存在柠檬酸三钠/十二烷基麦芽糖苷组合的情况下,NaCl浓度对门冬胰岛素(1000U/ml)稳定性的影响

[0397] 在存在和不存在柠檬酸三钠(44mM)/十二烷基麦芽糖苷(50μg/mL)组合的情况下,研究了NaCl浓度对门冬胰岛素(1000U/ml)稳定性的影响。所有制剂进一步包含苯酚(15.9mM)、间甲酚(15.9mM)、磷酸钠(2mM)、锌离子(197μg/ml,不包含抗衡阴离子,作为$ZnCl_2$),并调节至pH7.4。

[0398] 制剂包含甘油(174mM)或NaCl(150mM)或者甘油和NaCl的混合物作为张力调节剂(参见表2)。包含甘油和NaCl的混合物的制剂中的甘油浓度小于174mM,以便组合物的总摩尔渗透压浓度保持与仅包含甘油的组合物相同。

[0399] 已经显示(表2):在不存在和存在柠檬酸三钠(44mM)/十二烷基麦芽糖苷(50μg/mL)组合的情况下,门冬胰岛素(1000U/ml)的稳定性受到NaCl的存在的不利影响。在不存在柠檬酸三钠(44mM)/十二烷基麦芽糖苷(50μg/mL)组合的情况下,采用甘油(174mM)和甘油(154mM)/NaCl(10mM)混合物作为张力调节剂的稳定性是相当的。然而,当使用150mM NaCl时,观察到稳定性受到相当大的损害。令人感兴趣地,仅在2-8℃时观察到损害,其中在150mM NaCl的存在下观察到颗粒形成速率显著提高。在存在柠檬酸三钠(44mM)/十二烷基麦芽糖苷(50μg/mL)组合的情况下,也观察到增加NaCl浓度对门冬胰岛素(1000U/ml)稳定性的不利影响。虽然在包含甘油(174mM)和甘油(154mM)/NaCl(10mM)混合物作为张力调节剂的组合物之间仅观察到小差异,但是包含甘油(154mM)/NaCl(50mM)混合物的组合物显示稳定性在2-8℃显著受损。

[0400] 因此,证实了1000U/ml门冬胰岛素组合物的离子强度升高导致颗粒形成速率提高。

[0401] 令人感兴趣地,在较低浓度(例如100U/ml)的门冬胰岛素下未观察到该作用,其中组合物的离子强度升高可实际上改善制剂的稳定性(数据未显示)。类似地,对于赖脯胰岛素,虽然在1000U/ml浓度维持低的离子强度提供了改善的稳定性,但是在较低浓度的赖脯胰岛素(例如100U/ml)下未观察到该作用(数据未显示)。

[0402] 表2:在指定温度储存后,使用视觉评价评分方法B对门冬胰岛素(1000U/ml)制剂进行的视觉评分

[0403]

柠 檬酸根	张力调节剂	十二烷基麦芽糖苷(μg/ml)	离子强度*(mM)	T=0周	2-8°C (12周)	30°C (4周)	30°C (12周)	37°C (4周)
0mM	甘油(174mM)	0	14.16	1	1	1	2	3
0mM	甘油(154mM) + NaCl (10mM)	0	24.16	1	1	2	2	3
0mM	NaCl (150mM)	0	164.16	1	5	2	2	2
44mM	甘油(174mM)	50	14.16	1	1	1	2	3
44mM	甘油(154mM) + NaCl (10mM)	50	24.16	1	1	1	2	3
44mM	甘油(74mM) + NaCl (50mM)	50	64.16	1	5	3	3	5

[0404] *离子强度计算考虑了制剂中除锌结合物质(柠檬酸三钠)和胰岛素化合物之外的所有离子,利用式Ia。

[0405] 实施例4:柠檬酸根来源和制剂pH对门冬胰岛素(1000U/ml)稳定性的比较

[0406] 研究了柠檬酸根阴离子的来源和制剂pH对门冬胰岛素(1000U/ml)稳定性的影响。将柠檬酸和柠檬酸三钠作为柠檬酸根阴离子的来源进行比较。在pH7.8测试包含柠檬酸的制剂,在pH7.4测试包含柠檬酸三钠的制剂。两种制剂还包含苯酚(15.9mM)、间甲酚(15.9mM)、磷酸钠(2mM)、甘油(174mM)、十二烷基麦芽糖苷(50μg/mL)和锌离子(197μg/mL,不包含抗衡阴离子,作为$ZnCl_2$)。

[0407] 已经显示(表3),柠檬酸根来源和pH对门冬胰岛素稳定性的影响极微。包含柠檬酸的制剂(pH7.8)显示在30℃在8-周时间点非常微弱地更稳定。

[0408] 表3.在指定温度储存后,使用视觉评价评分方法B对门冬胰岛素(1000U/ml)制剂进行的视觉评分

[0409]

柠檬酸根阴离子的来源	pH	离子强度*(mM)	T=0周	2-8°C (8周)	30°C (4周)	30°C (8周)	37°C (4周)
柠檬酸(44mM)	7.8	14.84	1	1	1	2	3
柠檬酸三钠(44mM)	7.4	14.16	1	1	1	3	3

[0410] *离子强度计算考虑了制剂中除锌结合物质(柠檬酸三钠,柠檬酸)和胰岛素化合物之外的所有离子,利用式Ia。

[0411] 实施例5:在十二烷基麦芽糖苷的存在下柠檬酸浓度对门冬胰岛素(1000U/ml)稳定性影响的研究

[0412] 研究了在十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/mL)的存在下柠檬酸浓度对门冬胰岛素(1000U/ml)稳定性的影响。所有受试制剂还包含苯酚(15.9mM)、间甲酚(15.9mM)、磷酸钠(2mM)、甘油(174mM)、十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/ml)和锌离子(197μg/ml,不包含抗衡阴离

子，作为$ZnCl_2$)，调节至pH7.8。

[0413] 已经显示(表4)：在十二烷基麦芽糖苷(0.05mg/mL)的存在下，柠檬酸浓度从0升高至44mM对门冬胰岛素(1000U/ml)的稳定性仅有非常小的影响。在整个实验期间、在2-8℃和37℃没有观察到影响，并且在30℃与包含0和11mM柠檬酸的组合物相比，包含22、33和44mM柠檬酸的组合物中颗粒形成速率仅非常轻微地略高。

[0414] 表4：在指定温度下储存后，使用视觉评价评分方法B对门冬胰岛素(1000U/ml)制剂进行的视觉评分

[0415]

[0416]

柠檬酸	离子强度*(mM)	T = 0 周	2-8°C (8 周)	30°C (4 周)	30°C (8 周)	37°C (4 周)
0mM	14.84	1	1	1	1	3
11mM	14.84	1	1	1	1	3
22mM	14.84	1	1	1	2	3
33mM	14.84	1	1	1	2	3
44mM	14.84	1	1	1	2	3

[0417] *离子强度计算考虑了制剂中除锌结合物质(柠檬酸)和胰岛素化合物之外的所有离子，利用式Ia。

[0418] 实施例6：在不同浓度的柠檬酸的存在下，最佳浓度的十二烷基麦芽糖苷和聚山梨酯80对门冬胰岛素(1000U/ml)稳定性的研究

[0419] 研究了在不同浓度的柠檬酸和不同浓度的十二烷基麦芽糖苷或聚山梨酯80的存在下门冬胰岛素(1000U/ml)的稳定性。所有受试制剂都进一步包含苯酚(15.9mM)、间甲酚(15.9mM)、磷酸钠(2mM)、甘油(174mM)和锌离子(197μg/ml，不包含抗衡阴离子，作为$ZnCl_2$)，调节至pH7.8。测试了三个浓度的柠檬酸(44、66和88mM)和四个浓度的每种非离子表面活性剂以及相应的不含表面活性剂的组合物。

[0420] 发现门冬胰岛素(1000U/ml)制剂中的颗粒形成速率与44至88mM之间的柠檬酸浓度成比例，较低的44mM柠檬酸浓度是最适宜的(表5)。虽然十二烷基麦芽糖苷和聚山梨酯80的存在导致颗粒形成速率降低，但是发现十二烷基麦芽糖苷在抑制颗粒形成方面比聚山梨酯80更有效。较低浓度的十二烷基麦芽糖苷(0.05和0.1mg/mL)显示在抑制颗粒形成方面比较高浓度(0.2和0.3mg/mL)更有效。相反，在聚山梨酯80的情况下，较高浓度(0.3和0.5mg/mL)显示出比较低浓度(0.05和0.1mg/mL)更强的降低颗粒形成速率的能力。

[0421] 表5.在指定温度下储存后，使用视觉评价评分方法B对门冬胰岛素(1000U/ml)制剂进行的视觉评分

[0422]

柠檬酸	十二烷基麦芽糖苷(mg/ml)	聚山梨酯 80 (mg/ml)	离子强度* (mM)	T = 0 周	2-8°C (8 周)	30°C (4 周)	30°C (8 周)	37°C (4 周)
44mM	0	0	14.84	1	3	4	5	5

[0423]

柠檬酸	十二烷基麦芽糖苷(mg/ml)	聚山梨酯 80 (mg/ml)	离子强度* (mM)	T = 0 周	2-8°C (8 周)	30°C (4 周)	30°C (8 周)	37°C (4 周)
44mM	0.05	0	14.84	1	1	1	2	3
44mM	0.1	0	14.84	1	1	1	2	3
44mM	0.2	0	14.84	1	1	2	2	4
44mM	0.3	0	14.84	1	2	2	3	5
44mM	0	0.05	14.84	1	3	2	3	4
44mM	0	0.1	14.84	1	2	2	3	4
44mM	0	0.3	14.84	1	2	2	3	4
44mM	0	0.5	14.84	1	1	1	3	4
66mM	0	0	14.84	1	5	5	5	5
66mM	0.05	0	14.84	1	2	2	4	4
66mM	0.1	0	14.84	1	3	2	3	4
66mM	0.2	0	14.84	1	3	2	5	5
66mM	0.3	0	14.84	1	4	3	5	5
66mM	0	0.05	14.84	1	5	4	5	5
66mM	0	0.1	14.84	1	5	4	5	5
66mM	0	0.3	14.84	1	4	3	4	4
66mM	0	0.5	14.84	1	4	4	5	5
88mM	0	0	14.84	1	5	5	5	5
88mM	0.05	0	14.84	1	4	2	4	5
88mM	0.1	0	14.84	1	5	3	3	5
88mM	0.2	0	14.84	1	5	4	5	5
88mM	0.3	0	14.84	1	5	4	5	5
88mM	0	0.05	14.84	1	5	4	5	5
88mM	0	0.1	14.84	1	5	4	4	5
88mM	0	0.3	14.84	1	5	3	4	5
88mM	0	0.5	14.84	1	5	3	5	5

[0424] *离子强度计算考虑了制剂中除锌结合物质(柠檬酸)和胰岛素化合物之外的所有离子,利用式Ia。

[0425] 实施例7-在存在和不存在柠檬酸根和十二烷基麦芽糖苷的情况下,门冬胰岛素(100和1000U/ml)制剂的药效动力学和药效动力学性质的比较

[0426] 使用糖尿病猪药物动力学/药效动力学模型比较下述组合物中门冬胰岛素的药效动力学和药物动力学性质(参见通用方法(c):

[0427] ·在目前市售**NovoRapid®**(100U/ml)速效产品的制剂中的门冬胰岛素(100U/ml)

[0428] ·在目前市售**NovoRapid®**(100U/ml)速效产品的制剂中的门冬胰岛素(1000U/ml)

[0429] ·在包含22mM柠檬酸三钠和0.1mg/mL十二烷基麦芽糖苷的本发明的制剂中的门

冬胰岛素(1000U/ml)

[0430] •在包含44mM柠檬酸三钠和0.1mg/mL十二烷基麦芽糖苷的本发明的制剂中的门冬胰岛素(1000U/ml)

[0431] 所有受试制剂包含苯酚(15.9mM)和间甲酚(15.9mM),并调节至pH7.4。表6列出了每种制剂的另外组分。

[0432] 表6:测试的门冬胰岛素制剂中的另外组分

[0433]

制剂	门冬胰岛素(U/ml)	磷酸钠(mM)	NaCl(mM)	甘油(mM)	锌离子*(μg/ml)	柠檬酸三钠(mM)	十二烷基麦芽糖苷(mg/ml)
7A	100	7	10	174	19.7		
7B	1000	7	10	174	197		
7C	1000	2	150		197	22	0.1
7D	1000	2	150		197	44	0.1

[0434] *不包括抗衡阴离子的贡献

[0435] 图1显示了制剂7A-7D的药效动力学性质。已经显示,将市售**NovoRapid®**产品制剂中的门冬胰岛素浓度从100U/ml升高至1000U/ml导致起效更慢。这与以前报道的速效胰岛素的葡萄糖降低作用的剂量依赖性延迟一致(例如,de la **Peña** 等人.Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High-Dose Human Regular U-500 Insulin Versus Human Regular U-100 Insulin in Healthy Obese Subjects,Diabetes Care,34,第2496-2501页,2011)。还已经显示(图1),包含44mM柠檬酸三钠和0.1mg/mL十二烷基麦芽糖苷的门冬胰岛素制剂(1000U/ml)产生了与市售**NovoRapid®**产品制剂(100U/ml)相当的药效动力学性质。这种葡萄糖开始降低的加速在包含22mM柠檬酸三钠和0.1mg/mL十二烷基麦芽糖苷的组合物中没有观察到,表明该浓度的柠檬酸根太低,以至于不能获得在该门冬胰岛素浓度下的加速作用。

[0436] 制剂7A、7B和7D的药物动力学性质(图2)与药效动力学性质一致,显示将市售**NovoRapid®**产品制剂中门冬胰岛素的浓度从100U/ml升高至1000U/ml导致血清胰岛素水平较慢地升高,而包含44mM柠檬酸三钠和0.1mg/mL十二烷基麦芽糖苷的制剂产生了与市售**NovoRapid®**产品制剂(100U/ml)所获得的性质相当的性质。没有测试制剂7C的药物动力学性质。

[0437] 下表7显示了有关制剂7A、7B和7D的药物动力学性质的T_{MAX}和$T_{1/2MAX}$平均值和标准偏差(SD)。

[0438] 表7:有关制剂7A、7B和7D的药物动力学性质的T_{MAX}和$T_{1/2MAX}$平均值和标准偏差

[0439]

	T_{MAX}(平均值)	T_{MAX}(SD)	$T_{1/2MAX}$(平均值)	$T_{1/2MAX}$(SD)
7A	25.71	8.38	8.01	2.35
7B	90.83	21.68	28.67	8.02

7D	20.71	6.07	7.00	3.53

[0440] 下表8显示了评价制剂7A、7B和7D之间的生物等效性而进行的Student's t-检验的结果。制剂7A和7D显示是生物等效的，而制剂7A和7B以及制剂7B和7D显示是非生物等效的。

[0441] 表8：制剂7A、7B和7D的药物动力学性质的生物等效性t-检验分析

[0442]

	T_{MAX} p-值	$T_{1/2MAX}$ p-值
7A vs 7B	0.0118	0.0115
7A vs 7D	0.2507	0.3762
7B vs 7D	0.0177	0.0107

[0443] 在整个说明书和下述权利要求书中，除非上下文另作要求，否则词语'包含'、'含有'和'含'将理解为指包括所指整数、步骤、整数集合或步骤集合，但是不排除任何其它整数、步骤、整数集合或步骤集合。

[0444] 如本文的短语如"A和/或B"中使用的术语"和/或"意指包括A和B二者；A或B；A(单独)；和B(单独)。同样，在短语如"A、B和/或C"中使用的术语"和/或"意指囊括下述每一种方案：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A(单独)；B(单独)；和C(单独)。

[0445] 将引用的所有公开物、专利、专利申请、互联网站点和登记号/数据库序列(包括多核苷酸和多肽序列)整体引入本文作为参考用于所有目的，其程度与每份单独的公开物、专利、专利申请、互联网站点或登记号/数据库序列被具体地和独立地指示引入作为参考相同。

[0446] 序列表

[0447] SEQ ID NO:1:GIVEQCCTSICSLYQLENYCN

[0448] SEQ ID NO:2:FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT

[0449] SEQ ID NO:3:FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT

[0450] SEQ ID NO:4:FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTDKT

[0451] SEQ ID NO:5:FVKQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPET

序列表

<110> 艾瑞克有限公司

<120> 新制剂

<130> ACR-P2202PCT

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu
1 5 10 15

[0001] Glu Asn Tyr Cys Asn
20

<210> 2
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr
20 25 30

<210> 3
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 赖脯胰岛素的B链

<400> 3

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Lys Pro Thr
20 25 30

<210> 4
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 门冬胰岛素的B链

<400> 4

[0002]

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Asp Lys Thr
20 25 30

<210> 5
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 赖谷胰岛素的B链

<400> 5

Phe Val Lys Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Glu Thr
20 25 30

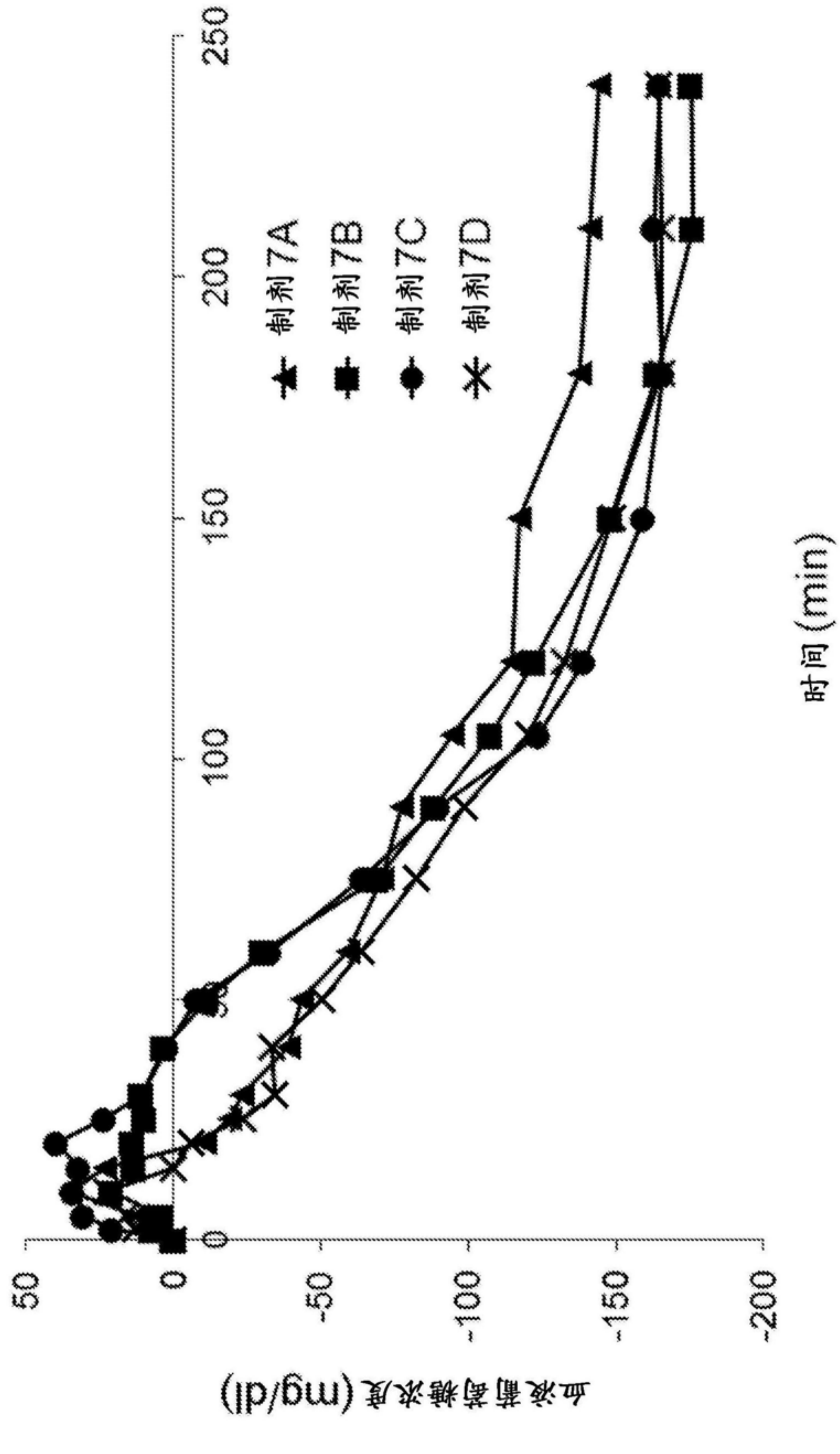
制剂 7A
制剂 7B
制剂 7C
制剂 7D
时间 (min)
血液葡萄糖浓度 (mg/dl)
0
50
100
150
200
250
-50
-100
-150
-200

图1

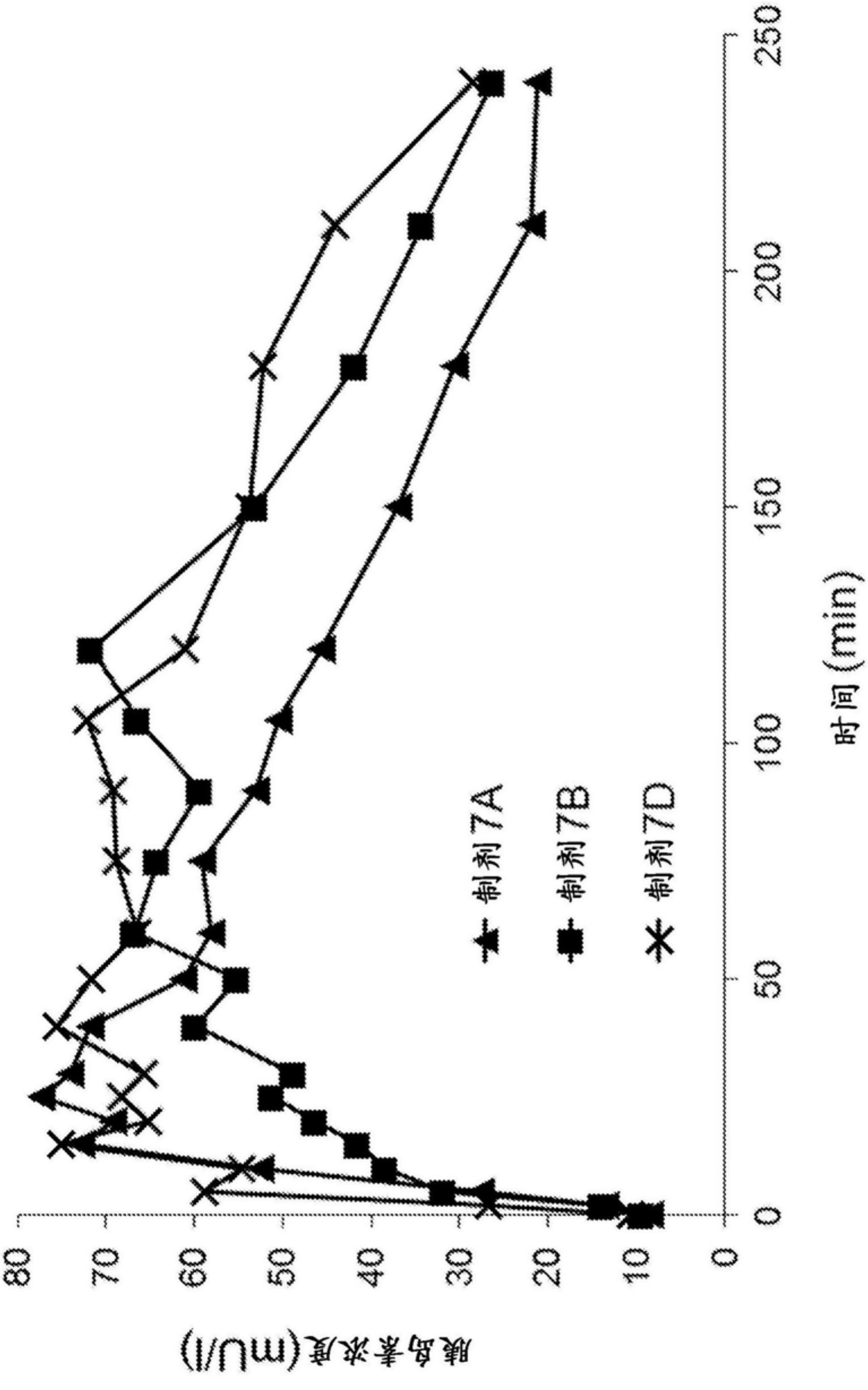
胰岛素浓度(mU/l)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
0
50
100
150
200
250
时间(min)
制剂7A
制剂7B
制剂7D

图2