

## 脂肪酸链修饰的重组胰高血糖素样肽 1 类药物的 药学研究和审评考虑

赵 靖, 韦 薇, 魏开坤

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

**[摘要]** 胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 具有抑制胰高血糖素升高、抑制胃酸分泌、减缓胃肠道蠕动等作用, 但分子的血浆半衰期仅有几分钟到几小时, 为达到治疗效果需频繁、高剂量给药, 增加了不良反应发生的风险。因此, 长效化是 GLP-1 类药物的重要研究方向。在现有的长效化策略中, 脂肪酸链修饰具有修饰位点明确、修饰产物异质性强、生物学活性损失小和毒副作用小等优点, 在长效 GLP-1 药物中广泛应用。本文将结合在实际审评中积累的对脂肪酸修饰的 GLP-1 类药物的审评经验, 从生产用原材料、生产工艺、质量控制、稳定性研究等方面, 提出对脂肪酸链修饰的重组 GLP-1 类药物的药学审评考虑, 以为脂肪酸链修饰的 GLP-1 及其他脂肪酸链修饰类多肽药物的研究和审评提供参考。

**[关键词]** 脂肪酸链修饰; 胰高血糖素样肽-1; 药学研究; 长效化; 审评考虑

**[中图分类号]** R95      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2507-06

## CMC research and evaluation considerations of fatty acid chain-modified glucagon-like peptide 1 drugs

ZHAO Jing, WEI Wei, WEI Kai-kun

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

**[Abstract]** Glucagon like peptide 1 (GLP-1) can inhibit the elevation of glucagon, inhibit gastric acid secretion, and slow down gastrointestinal peristalsis. However, the plasma half-life of GLP-1 is only a few minutes to a few hours. Frequent and high-dose administration are required to achieve therapeutic effects which will increase the risk of adverse effects. Therefore, long acting is an important research interest for GLP-1 drugs. Fatty acid chain modification is the widely used long-acting strategy for GLP-1 drugs due to its advantages of definite modification sites, low heterogeneity of modified products, low loss of biological activity, and low toxic effects. To provide references for the CMC research and evaluation of fatty acid chain-modified GLP-1 drugs and other fatty acid chain-modified peptide drugs, this article shares the experience accumulated in the evaluation of fatty acid chain-modified drugs and proposes the evaluation considerations for recombinant fatty acid chain-modified GLP-1 drugs from the perspectives of raw materials for production, production processes, quality control, and stability research.

**[Key words]** fatty acid chain modification; glucagon-like peptide 1; CMC research; long acting; evaluation considerations

**[作者简介]** 赵靖, 女, 助理研究员, 主要从事治疗类生物制品的药学审评工作。联系电话: (010)80996160, E-mail: zhaoj@cde.org.cn。

**[通讯作者]** 魏开坤, 男, 博士, 主要从事生物制品药学审评工作。E-mail: weikk@cde.org.cn。

胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 是天然存在于人体中的一种肽类激素,是典型的多肽分子。GLP-1 主要由回肠 L 细胞、胰腺  $\alpha$  细胞和中枢神经系统这 3 个组织分泌产生,通过结合 GLP-1 受体发挥生理调节功能,在胰腺、肝脏、肾脏、心脏、肌肉、消化系统、神经系统及脂肪组织等均可发挥生理作用。GLP-1 能够在体内以葡萄糖浓度依赖性地刺激胰岛素分泌,抑制胰高血糖素升高,促进胰岛  $\beta$  细胞增殖,因此可应用于血糖的控制和糖尿病的治疗<sup>[1]</sup>。另外由于 GLP-1 可以抑制胃酸分泌、减缓胃肠道蠕动、增加饱腹感和减少食欲,达到减肥的目的,因此也可用于肥胖症的治疗。

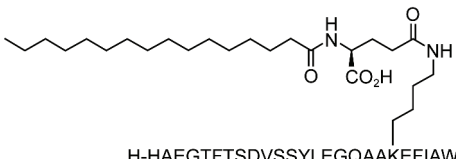
然而 GLP-1 分子结构简单、分子量小,导致其在体内易被肝脏和肾脏清除和被相关蛋白酶降解失活,血浆半衰期较短,仅有几分钟到几小时<sup>[2-3]</sup>。由于半衰期短,为达到有效浓度其药物使用剂量相对较高、使用时间频繁,导致血浆药物浓度波动范围大,相关的不良反应增加。这些缺点都限制了 GLP-1 分子的成药性。因此,长效化是 GLP-1 类药物研究的重要方向。

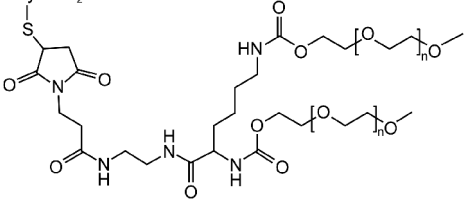
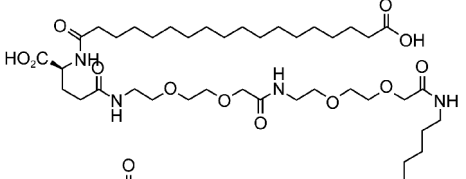
GLP-1 类药物长效化思路是通过提高多肽的稳

定性、增加多肽尺寸、延长多肽在血液中的循环从而来延长多肽的血浆半衰期<sup>[4-5]</sup>,具体包括:① 氨基酸序列优化。② 生物偶联,如 Fc 融合或白蛋白融合。③ 化学修饰,如脂肪酸链修饰或聚乙二醇 (PEG) 修饰。④ 优化制剂配方,使用药物递送载体等。脂肪酸链修饰在 GLP-1 长效化中是比较常用且已被证明有效的方法之一,主要通过以下 3 个途径延长分子半衰期:① 脂肪酸修饰能通过增加多肽的尺寸,降低其肾小球滤过率。② 白蛋白上有脂肪酸侧链特定的结合位点,当脂肪酸链共价连接到多肽分子上后,药物分子可通过脂肪酸链和血浆中的白蛋白结合,以改善多肽的药动学和药效特性。③ 在体内亲水环境中,脂肪酰多肽可自发组成超分子结构的多聚物<sup>[6]</sup>,延缓药物释放入血,从而延长其体内半衰期。脂肪酸修饰的长效化策略具有修饰位点明确、修饰产物异质性低;生物学活性损失小和毒副作用小等优点,能有效避免 PEG 修饰或与白蛋白融合表达等策略导致的安全性和耐受性等问题。

当前已经获批在我国上市的 GLP-1 类药物及其长效化策略见表 1 (含化学药品和生物制品)。

表 1 已经获批在我国上市的 GLP-1 类药物<sup>[3, 6-8]</sup>

分子通用名	结构特点/ 长效策略	分子结构	半衰期	批准 适应证	首次在我国 批准时间 /年.月
艾塞那肽(H) <sup>a</sup>	Exendin-4 <sup>b</sup>	HGEGTFTSDLSKQMEEEA <sup>b</sup> VR <sup>b</sup> LF IEWLKN <sup>b</sup> GGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>	3.3 ~ 4.0 h	2 型糖 尿病	2009.05
利拉鲁肽(S)	脂肪酸链修饰的 GLP-1	 H-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG-OH	11 ~ 13 h	2 型糖 尿病	2011.03
贝那鲁肽(S)	人 GLP-1	重组人胰高血糖素样肽-1(7-36)	0.25 h	2 型糖 尿病	2016.12
利司那肽(H)	序列修饰的 Ex- endin-4	HGEGTFTSDLSKQMEEEA <sup>b</sup> VR <sup>b</sup> LFIEW LKN <sup>b</sup> GGPSSGAPPSK <sup>b</sup> KKKKK-NH <sub>2</sub>	2.6 h	2 型糖 尿病	2017.09
度拉糖肽(S)	Fc 修饰的 GLP-1	HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWL <sup>b</sup> VKGGG—Linker—lgG4 Fc HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWL <sup>b</sup> VKGGG—Linker—lgG4 Fc Linker: GGGGSGGGGSGGGGSA	4.7 ~ 5.5 d	2 型糖 尿病	2019.02

分子通用名	结构特点/ 长效策略	分子结构	半衰期	批准 适应证	首次在我国 批准时间 /年.月
聚乙二醇洛塞那肽(H)	聚乙二醇修饰的 人 GLP-1	His-D-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Nle-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Gln-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Cys-NH <sub>2</sub> 	104 ~ 121 h	2 型糖 尿病	2019.05
司美格鲁肽(S)	脂肪酸链修饰的 GLP-1	 X=Aib, H <sub>2</sub> N H-HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG-OH	168 h	2 型糖 尿病	2021.04

a: H 代表按照化学药品申报, S 代表按照生物制品申报; b: Exendin-4 为希腊巨蜥唾液中的一种多肽, 与 GLP-1 有 53% 的同源性

本文将结合在实际审评中累积的对脂肪酸修饰的重组 GLP-1 类药物的审评经验, 从生产用原材料、生产工艺、质量控制、稳定性研究等方面, 提出对脂肪酸链修饰的 GLP-1 类药物的药学审评考虑, 以期对脂肪酸链修饰的 GLP-1 及其他脂肪酸链修饰类多肽药物的研究和审评提供参考。

## 1 脂肪酸链修饰的 GLP-1 类药物的分子结构特点

分子结构是评价药物分子关键质量属性(CQA)的基础。对于脂肪酸链修饰的 GLP-1 类药物, GLP-1 分子是其中发挥生物学功能的活性分子, 通过与 GLP-1 受体结合, 发挥相关生物学活性。活性 GLP-1 分子是由无活性的 GLP-1 (1-37) 和 GLP-1 (1-36) 酰胺经酶切, 去除 N 端 6 个氨基酸残基和 C 端酰胺化后转变而来<sup>[7]</sup>。对 GLP-1 的二级结构的研究显示: GLP-1 的 N 端第 7 ~ 13 位氨基酸形成随机蜷曲结构, 第 14 ~ 20 位、第 24 ~ 35 位氨基酸分别形成螺旋结构, 第 21 ~ 23 为连接区(见图 1)<sup>[8]</sup>; 其中 C 端螺旋结构是 GLP-1 识别并结合受体的主要结构域, Phe28, Ile29 对维持螺旋结构的稳定必不可少。研究显示 GLP-1 的第 7, 10, 12, 13, 15, 17, 28 和 29 位上的氨基酸对其结合和激活受体至关重要, 其突变、修饰或缺失会对活性产生显著下降<sup>[3,9]</sup>, 例如人体内的二肽基肽酶-4(DPP-4)切除 GLP-1 第 7, 8 位氨基酸形成截短形式, 是 GLP-1 在体内失活的主要原

因, 为延长半衰期通常会对第 8 位氨基酸进行突变。GLP-1 (7-20) 是已知最短的具有促胰岛素分泌活性的 GLP-1 衍生物。

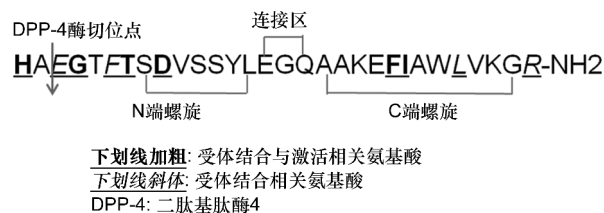


图 1 GLP-1 (7-36) 氨基酸序列及二级结构示意图<sup>[6]</sup>

脂肪酸链修饰技术通常有 3 个关键点, 包括脂肪酸链长度、脂肪酸链末端基团和连接子<sup>[10]</sup>。通常选择十四烷酸或十六烷酸, 通过氨基酸连接子(如谷氨酸)与 GLP-1 分子第 26 位赖氨酸连接<sup>[11]</sup>。脂肪酸链连接位点的选择应不影响 GLP-1 分子正常的生物学活性。

## 2 药学审评考虑

国内外目前尚无针对脂肪酸链修饰类生物制品的研发技术指导原则。脂肪酸修饰蛋白药物与 PEG 修饰蛋白类药物有相似之处, 在结构上均为用化学分子和蛋白药物的结合体。因此其药学研究可参考《中华人民共和国药典》2020 年版中“人用聚乙

二醇化重组蛋白及多肽制品总论”的要求进行。其他相关的生物制品研究技术指导原则、与脂肪酸链有关的化学药品研究技术指导原则和 ICH 相关技术指导原则也应遵照执行。

### 2.1 脂肪酸侧链

脂肪酸链修饰的 GLP-1 类药物分子中包含的脂肪酸链是构成活性药物成分 (API) 的一部分,最终会随制剂一并进入人体参与体内代谢,因此是关键生产用原材料。

脂肪酸侧链可有多种来源,如申请人自制、委托生产或购买商业化产品等。无论来源如何,申请人均应进行严格的供应商审计,同时结合实际生产工艺,建立对脂肪酸侧链的有效控制策略,保证其工艺稳健性和质量可控性。对于含有手性碳的脂肪酸侧链,应选择合理的生产工艺和控制方法,严格控制手性异构体的生成。同时,应对其他的杂质进行分析,明确起源,必要时进行定性研究,并说明如何去除,应对生产工艺的杂质去除能力进行评估。特别关注具有与蛋白发生连接反应活性的杂质的去除,尽量在生产用原材料部分将其控制在极低范围内,减少后续杂质分析的复杂性。

脂肪酸侧链的部分质量属性可能会对最终产品的 CQA 产生影响,需要对其进行严格的质量控制,如:结合脂肪酸侧链生产的原材料和工艺路线,对可能参与蛋白修饰反应的杂质进行控制并提供可接受限度设定的依据;有机溶剂残留应符合 ICH Q3C 的要求。重点关注反应过程中可能产生的其他活性杂质,特别是可以与蛋白结合的活性杂质的控制。脂肪酸链相关杂质的限度要求应符合化学药物杂质的一般要求,如:非特定杂质不得超过 0.1%;应对特定杂质进行合理的控制,说明限度的制定依据。

### 2.2 未修饰的 GLP-1

未修饰的重组 GLP-1 的生产应符合《中华人民共和国药典》2020 年版“人用重组 DNA 蛋白制品总论”的一般要求。当前通常采用酵母或大肠杆菌表达体系进行 GLP-1 的生产,其生产用细胞库的建立和检定应符合《中华人民共和国药典》2020 年版中“生物制品生产检定用菌毒种管理及质量控制”的要求。

由于 GLP-1 分子量较小,通常以融合蛋白等形式表达,因此其生产工艺可能会涉及酶切步骤。酶切步骤的反应率及酶切产物的纯度直接影响未修饰蛋白的纯度,酶切反应的副产物还有可能被引入到后续修饰步骤中,产生相应的修饰产物,增加后续步

骤的纯化压力及质量研究的难度。因此需特别关注酶切步骤的开发和验证,通过对工艺参数的优化,减少副产物的生成。酶切后产生的未修饰的 GLP-1 通常会作为工艺的关键中间体进行控制。

### 2.3 制剂处方

脂肪酸修饰 GLP-1 类药物通常用于慢性疾病(如糖尿病)的治疗,需长期给药。为了提高患者依从性,该产品多选择开发为多剂量制剂。根据《中华人民共和国药典》2020 年版三部凡例的规定,为了保证多剂量制剂使用过程中的微生物属性符合《中华人民共和国药典》的相关要求,通常需在多剂量制剂中添加抑菌剂。因此在制剂处方开发时,需特别关注抑菌剂种类和剂量的选择。申请人应对抑菌剂的最小添加量进行研究,在制剂处方中使用能够达到抑菌效力的最小加量。在对抑菌剂的抑菌效力进行研究时,原则上其抑菌效力应达到《中华人民共和国药典》A 级标准。

### 2.4 生产工艺

脂肪酸修饰多肽药物的生产工艺开发建议采用“质量源于设计”和“质量风险管理”的原则和理念开展研究。基于已有知识,初步明确产品的 CQA,采用科学的实验设计工具和风险评估工具对生产工艺参数进行研究,通过评估各工艺参数对 CQA 的影响,明确生产工艺的关键工艺参数、重要工艺参数和非关键工艺参数等。同时需拟定必要的性能参数及其可接受标准,明确对生产工艺的控制策略。

脂肪酸修饰多肽药物生产过程主要包括未修饰的 GLP-1 的生产、修饰工艺和原液生产以及制剂工艺这 3 个关键环节。

其中修饰工艺是此类产品区别于其他产品的关键工艺步骤。脂肪酸链修饰多肽类药物通常为定点修饰。在进行修饰反应时,应确定修饰反应的化学反应方程式,在保证修饰反应合理性的同时,明确理论上修饰反应过程中可能引入的所有反应副产物。除了考虑脂肪酸链与多肽的主反应外,还需关注在拟定的反应条件下是否可能有其他杂质与多肽发生连接反应。建议采用科学的风险评估工具,明确修饰反应各参数(如反应温度、时间、pH、蛋白/脂肪酸链投料比例、物料浓度、投料顺序和速率等)对工艺性能(如修饰反应率、副产物、蛋白回收率等)和对产品 CQA 的影响。明确生产工艺的关键工艺参数和性能参数。在工艺开发中应对杂质特性进行充分的分析,根据杂质特性进行纯化工艺设计,并尽

早除去修饰反应中引入的脂肪酸链相关杂质,以避免后续可能产生的非预期反应,保证后续工艺的顺利进行。

在生产过程中,如有需暂存的中间产物,应开展相应的稳定性考察,以支持中间产物的暂存条件和时间。结合当前此类产品的研究情况,重点关注的稳定性研究内容包括:未修饰 GLP-1、原液和制剂的稳定性。建议尽量采用不间断生产,缩短未修饰 GLP-1 的放置时间。

## 2.5 质量研究

### 2.5.1 结构确证

对于脂肪酸修饰的 GLP-1 类药物,其结构确证的内容除了对蛋白本身的结构确证外,需特殊关注修饰位点的确证。

**2.5.1.1 蛋白的结构确证** 通常包括:一级结构,如分子量、肽图覆盖率、N 端、C 端、翻译后修饰、二硫键、游离巯基等;二级结构,如采用圆二色谱、红外光谱等方法进行二级结构的测定。建议特别关注翻译后修饰,如氧化、脱酰胺、截短等,尤其是对其发挥生物活性的关键位点如第 7,10,13,15,17,28 和 29 位上的氨基酸修饰,以及其可能对生物活性产生的影响。

**2.5.1.2 与修饰相关的结构确证** 主要包括:修饰位点确证、位点修饰率、修饰位点连接方式等。

**2.5.1.3 生物活性的确证** 除分析与相关受体的结合力、生物学活性外,还需要特别关注与脂肪酸侧链延长半衰期的构效相关的生物活性的确证,主要包括与白蛋白的亲合力以及脂肪酰多肽组成的超分子结构的多聚物结构。

由于脂肪酸链与白蛋白的结合可能会通过降低有效浓度以及空间干扰等,影响 GLP-1 与受体的结合力及活性<sup>[3,12]</sup>,因此,建议对 GLP-1 修饰前后的结构和活性进行对比研究,以明确脂肪酸修饰对其结构和活性产生的影响。

### 2.5.2 杂质研究

尽管与其他修饰方式相比,脂肪酸修饰多肽药物的修饰位点明确,异质性较低,可以得到定点修饰的单一、确定的组分,但在其生产过程中仍会产生多种杂质和异构体,例如蛋白表达过程中的氧化、脱酰胺、截短物质以及在修饰反应中产生的副产物等。因此杂质研究是其质量研究中的重点和难点。要对杂质的引入和去除进行深入研究。杂质通常可分为工艺相关杂质和产品相关杂质。

**2.5.2.1 工艺相关杂质** 工艺相关杂质指在生产

过程中引入或生成的杂质。脂肪酸修饰 GLP-1 类药物的工艺相关杂质主要来源于多肽生产过程、修饰反应过程和制剂生产过程。

未修饰多肽引入的工艺相关杂质通常包括:宿主细胞相关残留,如宿主细胞残留蛋白(host cell protein, HCP)、宿主细胞 DNA(host cell DNA, HCD);培养基中使用的特殊物质,如胰岛素、消泡剂、可能有的筛选试剂/抗生素残留等;纯化过程中使用到的蛋白酶等酶类。根据当前同类产品的一般控制要求,HCP 和 HCD 由于其可能产生的安全性风险,一般需纳入原液放行质量标准中进行控制。对于培养基中存在的或纯化工艺中使用的特殊物料,一般需按照最差去除条件对残留量进行风险评估,并提供检测数据,证明生产工艺能够将其去除至可接受限度范围内,同时应提供相应的文献或实验资料,支持残留限度拟定的合理性。

修饰反应过程中,脂肪酸侧链也有可能引入工艺相关杂质,如侧链生产反应过程中的残留试剂、生产过程中生成的副产物、其他小分子杂质、脂肪酸侧链立体异构体以及起始物料引入杂质参与后续反应形成的衍生物等。仍建议结合起始物料的合成工艺对潜在工艺杂质进行全面的分析和研究,明确杂质谱及其在脂肪酸链生产过程中的转化和清除情况,必要时对其含量进行控制。

其他在修饰反应过程中引入的工艺相关杂质可能包括:有机试剂以及可能用到的保护基团等。在后续纯化工艺中,应特别关注修饰反应引入的杂质的去除过程,在合适的生产工艺节点进行杂质去除的过程中控制或纳入原液放行质量标准。相关残留限度应符合《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0861 或 ICH Q3C 的要求。

由于生物制品通常为注射液,其制剂生产工艺中除辅料外,通常不再加入新的物料,理论上不会引入原液中不存在的新杂质。但应考虑生产过程中接触的生产设备、一次性组件浸出物等存在的风险。同时应参考 ICH Q3D 对整体工艺和最终产品中的 1 类、2B 类和 3 类元素杂质残留、特殊化合物,如 14 种 N-亚硝胺类、18 种多环芳烃类和 2-巯基苯并噻唑(2-MBT)等的残留进行风险评估。

**2.5.2.2 产品相关杂质** 产品相关杂质一般包括未修饰的中间品、脂肪酸侧链、化学修饰副产物以及样品在生产和放置过程中产生的异构体、聚集体和降解产物,理论上均为目标分子的组成部分或衍生物。

在修饰反应中可能存在未修饰蛋白和脂肪酸链的残留,且在稳定性考察中可能出现脂肪酸侧链的脱落,导致此2项相关杂质含量的增加。因此通常会未修饰蛋白和游离脂肪酸侧链纳入质量标准中进行控制,并在稳定性研究中予以考察。

其他产品相关杂质产生的原因主要是由于生产过程中存在目的蛋白前体或异构体。由于其具有与脂肪酸侧链连接的活性,在修饰反应中,会与目标或非目标个数的脂肪酸侧链的连接,从而形成各种杂质分子。也有可能在修饰反应中氨基酸发生氧化、脱酰胺等产生异构体。这类异构体因在结构与理化性质上与目标活性分子更加接近,导致其去除难度更高,且其可能具有与目标分子不同的生物活性而影响临床安全性和有效性。因此应建立合适的分析方法,对生产工艺中可能存在的产品相关杂质进行全面分析和表征。同时在临床研究中,探索其与临床安全有效性的关系。根据研究结果对异构体进行归类,划分为产品相关杂质或产品有关物质,必要时在质量标准中进行控制。

## 2.6 质量标准

通常情况下可参考《中华人民共和国药典》2020年版和ICH Q6B等相关指导原则,依据产品整体开发过程中研究数据,特别是非临床和临床批次的放行和稳定性研究数据来拟定原液和制剂的质量标准。检定项目除包括一般检项(如外观、pH、渗透压、不溶性微粒、可见异物、装量、水分等)、鉴别、纯度、活性和安全性检项等,还应根据产品特点对产品相关杂质/物质进行控制,如有机溶剂残留、亲水杂质、疏水杂质、总杂质以及特殊的单个杂质,另外还建议增加对游离脂肪酸链、未修饰蛋白残留等的控制。对方中重要辅料的含量如抑菌剂等,应进行控制。对于制剂通则中不适用的检项,应充分说明理由并提供数据支持。

## 2.7 稳定性研究

通过稳定性研究,应能够明确所研究样品的降解途径和降解趋势<sup>[16-18]</sup>。为了获得可支持有效期的稳定性研究数据,应尽早使用代表性工艺生产样品开展全面的稳定性研究。相关研究内容可参考ICH Q5C和《生物制品稳定性研究技术指导原则》进行。

## 3 结语

脂肪酸侧链通常作为关键生产用原材料进行控

制,由于GLP-1修饰类药物的分子量相对较小,氨基酸序列简单,没有复杂的高级结构,因此应尽可能详细地对其进行确证。杂质研究是研究的关键点,对有反应活性的脂肪酸侧链杂质的控制越有效,对后续反应产生影响的风险越小。

此外,脂肪酸链修饰的长效化策略还可用于胰岛素、生长激素等多肽类药物,此文亦可供其参考。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] PRILLAMAN M. Four key questions on the new wave of anti-obesity drugs[J]. *Nature*, 2023, 620(7972): 28-30.
- [2] ZARAGOZA F. Non-covalent albumin ligands in FDA-approved therapeutic peptides and proteins[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(6): 3656-3663.
- [3] KNUDSEN LB, LAU J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 155.
- [4] FOSGERAU K, HOFFMANN T. Peptide therapeutics: current status and future directions[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(1): 122-128.
- [5] HIRSCH IB. The future of the GLP-1 receptor agonists[J]. *JAMA*, 2019, 321(15): 1457-1458.
- [6] 桑延霞. 胰高血糖素样肽-1类似物长效化的策略[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(7): 481-488.
- [7] 赵丽艳. 胰高血糖素样肽-1类修饰物的研究进展[J]. 化工管理, 2022(2): 75-77.
- [8] 刘波, 阮思达, 蔡挺. 胰高血糖素样肽-1缓释微球技术进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(13): 1184-1191.
- [9] 吴灵芝, 孙李丹. 胰高血糖素样肽-1及其类似物对细胞氧化应激的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(1): 114-120.
- [10] 徐欢, 周美玲, 葛琳, 等. 人血清白蛋白在蛋白多肽类药物长效化中的应用[J]. 中国生物工程杂志, 2019, 39(1): 82-89.
- [11] 王玥, 赵伟, 辛中帅, 等. 蛋白质多肽类药物的脂肪酸修饰研究进展[J]. 药学进展, 2015, 39(9): 651-658.
- [12] KURTZHALS P, ØSTERGAARD S, NISHIMURA E, et al. Derivatization with fatty acids in peptide and protein drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(1): 59-80.
- [13] ZHAO X, WANG M, WEN Z, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects [J]. *Front Endocrinology*, 2021, 12: 721135.
- [14] WEN S, NGUYEN T, GONG M, et al. An overview of similarities and differences in metabolic actions and effects of central nervous system between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium glucose Co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2is)[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 2955-2972.
- [15] BAKBAK E, TERENCE DC, TRAC JZ, et al. Lessons from bariatric surgery: can increased GLP-1 enhance vascular repair during cardiometabolic-based chronic disease? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(4): 1171-1188.
- [16] 陈荷莹, 刘毅, 刘会珍, 等. 落新妇苷的稳定性及生物活性研究进展[J]. 世界中医药, 2023, 18(11): 1609-1614.
- [17] 金鑫, 陈丽萍, 秦娜, 等. 铁离子和氧气对硫酸特布他林雾化液稳定性的影响[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(3): 356-361.
- [18] 张亚茹, 章晓徐, 徐丹. 基于降解动力学模型的奥贝胆酸片稳定性评估[J]. 今日药学, 2022, 32(7): 520-523, 539.

编辑:毕晓帆/接受日期:2023-11-16