



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118922180 A

(43) 申请公布日 2024.11.08

(21) 申请号 202380028246.7

(22) 申请日 2023.03.07

(30) 优先权数据

63/321,533 2022.03.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/014750 2023.03.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/177561 EN 2023.09.21

(71) 申请人 米尔顿·S·杰克逊

地址 美国

(72) 发明人 米尔顿·S·杰克逊

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限  
责任公司 11219

专利代理师 辛怡 杨青

(51) Int.Cl.

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

权利要求书2页 说明书3页

(54) 发明名称

抗肥胖组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种具有增强的有效性、安全性和经济性的新型肥胖症药物,以及如何制备和使用所述药物。所述药物控制饥饿、食欲和渴望,促进饱腹感,并满足患者的依从性。

1. 一种用于经口施用到需要治疗肥胖症的受试者的剂型组合物,所述剂型组合物包含治疗有效量的纳曲酮、治疗有效量的芬特明和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

2. 根据权利要求1所述的剂型组合物,其中所述治疗有效量的纳曲酮为约1.5至约4.5 mg。

3. 根据权利要求2所述的剂型组合物,其中所述治疗有效量的纳曲酮为1.5、3.0或4.5 mg。

4. 根据权利要求1所述的剂型组合物,其中所述治疗有效量的芬特明为约15至约37.5 mg。

5. 根据权利要求4所述的剂型组合物,其中所述治疗有效量的芬特明为15、30或37.5 mg。

6. 根据权利要求1所述的剂型组合物,其采取胶囊的形式。

7. 一种用于经口施用到需要治疗肥胖症的受试者的剂型组合物,所述剂型组合物包含治疗有效量的纳曲酮盐酸盐、治疗有效量的芬特明盐酸盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

8. 根据权利要求7所述的剂型组合物,其中所述治疗有效量的纳曲酮盐酸盐为约1.5至约4.5 mg。

9. 根据权利要求8所述的剂型组合物,其中所述治疗有效量的纳曲酮盐酸盐为1.5、3.0或4.5 mg。

10. 根据权利要求7所述的剂型组合物,其中所述治疗有效量的芬特明盐酸盐为约15至约37.5 mg。

11. 根据权利要求10所述的剂型组合物,其中所述治疗有效量的芬特明盐酸盐为15、30或37.5 mg。

12. 根据权利要求7所述的剂型组合物,其采取胶囊的形式。

13. 一种用于在需要体重减轻的受试者中诱导体重减轻的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的纳曲酮盐酸盐、治疗有效量的芬特明盐酸盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的剂型组合物。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述施用每天进行一次。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中所述施用每天进行两次。

16. 根据权利要求13所述的方法,其中所述治疗有效量的纳曲酮盐酸盐为约1.5至约4.5 mg。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述治疗有效量的纳曲酮盐酸盐为1.5、3.0或4.5 mg。

18. 根据权利要求13所述的方法,其中所述治疗有效量的芬特明盐酸盐为约15至约37.5 mg。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述治疗有效量的芬特明盐酸盐为15、30或37.5 mg。

20. 根据权利要求13所述的方法,其中所述剂型组合物采取胶囊的形式。

21. 一种用于诱导需要体重减轻的患者对医疗保健提供者的体重减轻建议的依从性的方法,所述方法包括所述医疗保健提供者给所述患者处方一种包含治疗有效量的纳曲酮盐

酸盐、治疗有效量的芬特明盐酸盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的剂型组合物；并且所述患者在一段时间内自行施用所述剂型组合物，在所述时间结束时所述患者已经历体重减轻，从而依从了所述医疗保健提供者的建议。

22. 根据权利要求21所述的方法，其中所述自行施用每天进行一次。

23. 根据权利要求21所述的方法，其中所述自行施用每天进行两次。

24. 根据权利要求21所述的方法，其中所述治疗有效量的纳曲酮盐酸盐为约1.5至约4.5 mg。

25. 根据权利要求24所述的方法，其中所述治疗有效量的纳曲酮盐酸盐为1.5、3.0或4.5 mg。

26. 根据权利要求21所述的方法，其中所述治疗有效量的芬特明盐酸盐为约15至约37.5 mg。

27. 根据权利要求26所述的方法，其中所述治疗有效量的芬特明盐酸盐为15、30或37.5 mg。

28. 根据权利要求21所述的方法，其中所述剂型组合物采取胶囊的形式。

## 抗肥胖组合物

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年3月18日提交的美国临时申请第63/321,533号的优先权,所述临时申请的内容通过引用并入本文。

### 背景技术

[0003] 肥胖症是一个医学问题,主要是由过度饱食错误的食物引起。目前使用的肥胖症药物仅具有微弱有效性。此外,医疗保健提供者对此类药物的建议遇到了患者依从性(对规定方案的坚持性)不足和/或不一致的情况。目前对肥胖症药物及其使用方法存在着需求。

### 发明内容

[0004] 一个方面提供了一种用于经口施用到需要治疗肥胖症的受试者的剂型组合物,所述剂型组合物包含治疗有效量的纳曲酮、治疗有效量的芬特明和一种或多种药学上可接受的赋形剂、由其组成或基本上由其组成。

[0005] 一个方面提供了一种用于经口施用到需要治疗肥胖症的受试者的剂型组合物,所述剂型组合物包含治疗有效量的纳曲酮盐酸盐、治疗有效量的芬特明盐酸盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂、由其组成或基本上由其组成。

[0006] 一个方面提供了一种用于在需要体重减轻的受试者中诱导体重减轻的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的纳曲酮盐酸盐、治疗有效量的芬特明盐酸盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂、由其组成或基本上由其组成的剂型组合物。

[0007] 一个方面提供了一种用于诱导需要体重减轻的患者对医疗保健提供者的体重减轻建议的依从性的方法,所述方法包括所述医疗保健提供者给所述患者处方一种包含治疗有效量的纳曲酮盐酸盐、治疗有效量的芬特明盐酸盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂、由其组成或基本上由其组成的剂型组合物;并且所述患者在一段时间内自行施用所述剂型组合物,在所述时间结束时所述患者已经历体重减轻,从而依从了所述医疗保健提供者的建议。

### 具体实施方式

[0008] 为了解决肥胖症问题,本公开提供了一种具有增强的有效性、安全性和经济性的新型肥胖症药物。所述药物控制饥饿、食欲和渴望,促进饱腹感,并满足患者的依从性。

[0009] 在一个实施方式中,提供了一种剂型组合物,其包含治疗有效量的纳曲酮和治疗有效量的芬特明以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0010] 一个方面提供了一种用于经口施用到需要治疗肥胖症的受试者的剂型组合物,所述剂型组合物包含治疗有效量的纳曲酮盐酸盐、治疗有效量的芬特明盐酸盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0011] 在某些实施方式中,治疗有效量的纳曲酮为约1.5至约4.5 mg或其间的任何值。在某些实施方式中,所述治疗有效量的纳曲酮为1.5、3.0或4.5 mg。在一个实施方式中,治疗

有效量的芬特明为约15至约37.5 mg或其间的任何值。在某些实施方式中,治疗有效量的芬特明为15、30或37.5 mg。在某些实施方式中,所述剂型采取胶囊的形式。

[0012] 一个方面提供了一种用于在需要体重减轻的受试者中诱导体重减轻的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的纳曲酮盐酸盐、治疗有效量的芬特明盐酸盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的剂型组合物。

[0013] 在一个实施方式中,提供了一种用于治疗需要治疗肥胖症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含纳曲酮、芬特明和一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0014] 在某些实施方式中,施用每天进行一次。在一个实施方式中,施用每天进行两次。在一个实施方式中,施用是经口。

[0015] 当在本说明书和权利要求书中使用时,“纳曲酮”可以是指分子式为 $C_{20}H_{23}NO_4$ 并且CAS号为16590-41-3的纳曲酮碱,或分子式为 $C_{20}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ 并且CAS号为16676-29-2的纳曲酮盐酸盐,如上下文和在药物和医学领域中的用法所规定的。

[0016] 当在本说明书和权利要求书中使用时,“纳曲酮盐酸盐”是指分子式为 $C_{20}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ 并且CAS号为16676-29-2的纳曲酮盐酸盐。

[0017] 当在本说明书和权利要求书中使用时,“芬特明”可以是指分子式为 $C_{10}H_{15}N$ 并且CAS号为122-09-8的芬特明碱,或分子式为 $C_{10}H_{15}N \cdot HCl$ 并且CAS号为1197-21-3的芬特明盐酸盐,如上下文和在药物和医学领域中的用法所规定的。

[0018] 当在本说明书和权利要求书中使用时,“芬特明盐酸盐”是指分子式为 $C_{10}H_{15}N \cdot HCl$ 并且CAS号为1197-21-3的芬特明盐酸盐。

[0019] 在一个实例中,制备了一种包含治疗有效量的纳曲酮和治疗有效量的芬特明以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合物。起始材料包括下述物质(每100个1号胶囊): Avicel PH105(微晶纤维素),来源于Letco Medical,23.976 g;芬特明盐酸盐USP,来源于Medisca,1.5 g;纳曲酮盐酸盐USP,来源于Letco Medical,0.15 g;蓝色食用着色剂,来源于Letco Medical,0.024 g;1号胶囊,来源于Letco Medical。混合如下进行:首先向研钵添加Avicel PH105,然后添加芬特明和纳曲酮,最后添加蓝色食用着色剂以帮助确认适合的混合;使用研杵减小粒子尺寸,并均匀混合活性成分和赋形剂以制备粉末。胶囊填充如下进行:使用ProFiller设备;将空胶囊置于ProFiller中并分开;然后将粉末分散到打开的胶囊中,并使用销式填压器反复压实,直至在ProFiller平台上没有可见的粉末;使用所述机器将胶囊封闭并固定。包装如下进行:为每个批次提供一个批号,并存放在来自空胶囊批发商的原始塑料容器中在受控的室温和湿度下,适当的失效期为180天。分发如下进行:胶囊的分发与任何其他可商购胶囊一样,都可以在药房环境中分发——按照处方单,并在带有适当标签和儿童安全盖的塑料小瓶中。

[0020] 可以对上一段中所描述的混合(或制造)进行修改,以适应芬特明和纳曲酮的各种质量和比例。其他药学上可接受的赋形剂可以替代上一段中所描述的赋形剂,或者更一般地说,在混合或制造中可以使用赋形剂的其他组合。

[0021] 在一个实例中,为一系列患者中的每一位处方如上所述制成的填充胶囊,其含有芬特明15 mg/纳曲酮1.5 mg,每天一次持续7-10天(用于耐受),然后每天两次。通常,患者在每次午餐和晚餐前1-2小时自行施用这种处方药(填充胶囊)。另一系列患者在每天早上

一起自行施用两颗这样的填充胶囊。另一系列患者每天自行施用一颗这样的填充胶囊,通常是在早上。另一系列患者每天在晚饭前自行施用一颗这样的填充胶囊。为另一系列患者处方如上所述制成的填充胶囊,但含有37.5 mg芬特明和3 mg纳曲酮(每颗胶囊),每天自行施用一次。每个系列的患者都经历了有意义的体重减轻。未观察到严重不良事件。出乎意料的是,每个系列的患者都遵守了处方方案,并注意到能量增加,倾向于做出更健康的饮食选择并摄入更少食物,以及显著降低的饥饿感、渴望和食欲。

[0022] 处方并自行施用本文公开的药物(包含纳曲酮和芬特明)的患者所经历的代表性体重减轻结果如下,其中“n”是指患者数量(应该指出,这是在给定时间段后患者体重减轻的“快照(snapshot)”,而不是对同一患者在一段时间内的纵向研究):一个月后体重减轻4.6%(n=14);两个月后体重减轻6.35%(n=17);三个月后体重减轻7.52%(n=10);4个月后体重减轻13.4%(n=1);5个月后体重减轻8.2%(n=2)。

[0023] 本领域技术人员将会认识到,一个重大的医学问题已通过本公开的主题得以解决。对纳曲酮和芬特明的剂量进行选择,以最大化有效性并最小化副作用和“不良”症状,从而最大化依从性和总体耐受性。纳曲酮和芬特明中的每一者都经历肝代谢和肾排泄。使用持续时间的标准建议可能是3个月,或者如果有效的话长达6或9个月,但如果除了观察到的有利安全性之外还证明了持续有效性,则可能建议更长期的使用。

[0024] 根据本公开的主题,设想了患者可以每天自行施用总共约1.5至约4.5 mg的纳曲酮和约15至约37.5 mg的芬特明。这种施用可以是每天一次,或者这种施用可以分为每天两次。

[0025] 当在本说明书和权利要求书中使用时,除非上下文另有明确规定,否则单数形式包括复数指称物。当在本说明书和权利要求书中作为副词而不是介词使用时,“约”意味着“近似”,并包括所陈述的值和在该值的10%以内的每个非负值;换句话说,“约100%”包括90%和110%以及其间的每个值。除非另有说明,否则每个范围或区间都包括端点和其间的每个值。

[0026] 本文所使用的术语“基本上由……组成”被定义为意指指定材料可能任选地包含在所述组合物中,而不会实质性影响权利要求书的基本和新颖特征。此类材料的实例包括对所述治疗组合物的功能没有影响的防腐剂和分散剂。

[0027] 用于本文公开的活性药物成分的测定方法尤其被描述在美国药典的最新版本中,其通过引用并入本文。

[0028] 本文公开的药学上可接受的赋形剂被描述在尤其是由美国药剂师协会出版的《药物赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients)的最新版本中,该手册通过引用并入本文。

[0029] 在混合或制造之后,可以将本文公开的剂型组合物放置在本领域已知的适合的容器封闭系统中。填充这种容器封闭系统的方法在本领域中是已知的。

[0030] 受益于前述描述中呈现的教导,本公开所属领域的技术人员将会想到本文公开内容的许多修改和其他实施方式。因此应当理解,已构思并付诸实践的范围不限于本文公开的具体实施方式,并且修改和其他实施方式旨在包括在随附的权利要求书的范围之内。尽管在本文中使用了特定术语,但它们仅在通用和描述性意义上使用,而不是出于限制的目的。