(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119584980 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380042982.8

(22)申请日 2023.05.10

(66)本国优先权数据
202210622648.7 2022.06.01 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/093311 2023.05.10

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/231730 ZH 2023.12.07

(71)申请人 信达生物制药(苏州)有限公司
地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区东平街168号

(72)发明人 蔡成行 刘蒙 邓焕 宋柏力 文洁

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

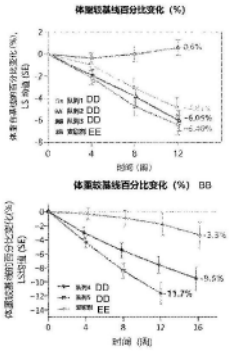
(51)Int.Cl.
A61K 38/16(2006.01)
A61K 47/54(2006.01)
C07K 14/00(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)

(54)发明名称

使用mazdutide的治疗方法

(57)摘要

本发明属于医药领域,具体涉及使用mazdutide的治疗方法。本发明提供了一种用于预防或治疗肥胖或超重的方法,以及一种在有需要的患者中改善体重的方法,上述方法包括在由至少3个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物。本发明还提供一种目标化合物,其用于在有需要的患者中预防或治疗肥胖或超重,其中,在至少3个给药周期中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的所述目标化合物。本发明提供的mazdutide给药方案减重效果非常突出,可以通过较低剂量在较短的时间内达到明显的减重效果,并可同时改善受试者的血压、血脂和血清尿酸水平。



CN 119584980 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 12 月 7 日 (07.12.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/231730 A2

(51) 国际专利分类号:
A61K 38/16 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/093311

(22) 国际申请日: 2023 年 5 月 10 日 (10.05.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210622648.7 2022年6月1日 (01.06.2022) CN

(71) 申请人: 信达生物制药（苏州）有限公司 (INNOVENT BIOLOGICS (SUZHOU) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区东平街168号, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 蔡成行 (CAI, Chenghang); 中国江苏省苏州市苏州工业园区东平街168号, Jiangsu 215123 (CN)。 刘蒙 (LIU, Meng); 中国江苏省苏州市苏州工业园区东平街168号, Jiangsu 215123 (CN)。 邓焕 (DENG, Huan); 中国江苏省苏州市苏州工业园区东平街168号, Jiangsu 215123 (CN)。 宋柏力 (SONG, Baili); 中国江苏省苏州市苏州工业园区东平街168号, Jiangsu 215123 (CN)。 文洁 (WEN, Jie); 中国江苏省苏州市苏州工业园区东平街168号, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所（普通合伙） (LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京

WO 2023/231730 A2

(54) **Title:** TREATMENT METHOD USING MAZDUTIDE

(54) 发明名称: 使用mazdutide的治疗方法

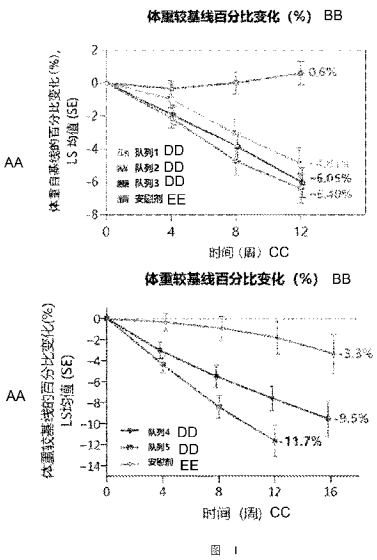


图 1

AA Percent change in weight from baseline (%), LS average (SE)
BB Percent change in weight relative to baseline (%)
CC Time (weeks)
DD Cohort
EE Placebo

(57) **Abstract:** The present invention belongs to the field of medicine, and specifically relates to a treatment method using mazdutide. The present invention provides a method for preventing or treating overweight and obesity, and a method for improving body weight in patients in need, the method comprising administering, to a patient in need, a prophylactically or therapeutically effective amount of a target compound in a dosage regimen comprising at least three dosing cycles. The present invention also provides a target compound, which is used for preventing or treating overweight or obesity in patients in need, wherein a prophylactically or therapeutically effective amount of the target compound is administered in at least three dosing cycles to a patient in need. The mazdutide dosage regimen provided has a remarkable weight reduction effect, noticeable weight reduction can be achieved with relatively low dosage in a relatively short amount of time, and blood pressure, blood lipid, and serum uric acid levels of a subject can simultaneously be improved.

(57) 摘要: 本发明属于医药领域，具体涉及使用mazdutide的治疗方法。本发明提供了一种用于预防或治疗肥胖或超重的方法，以及一种在有需要的患者中改善体重的方法，上述方法包括在由至少3个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物。本发明还提供一种目标化合物，其用于在有需要的患者中预防或治疗肥胖或超重，其中，在至少3个给药周期中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的所述目标化合物。本发明提供的mazdutide给药方案减重效果非常突出，可以通过较低剂量在较短的时间内达到明显的减重效果，并可同时改善受试者的血压、血脂和血清尿酸水平。

[见续页]

市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (CN)。

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

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

本国际公布:

— 不包括国际检索报告，在收到该报告后将重新公布(细则48.2(g))。

— 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

使用 mazdutide 的治疗方法

相关申请的引用

本发明要求于 2022 年 6 月 1 日提交中国专利局、申请号为 202210622648.7、发明名称为“使用 mazdutide 的治疗方法”的发明专利申请的优先权，通过引用将其全部内容结合在本发明中。

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及使用 mazdutide 的治疗方法。

背景技术

超重或肥胖者首选的基础治疗手段为生活方式干预，但其中仍有相当一部分患者由于种种原因无法减重或未达到期望的减重目标，对此类患者可考虑使用药物辅助减重。我国指南建议，BMI≥28kg/m^2 且经过 3 个月的生活方式干预仍不能减重 5%，或 BMI≥24kg/m^2 合并高血糖、高血压、血脂异常、非酒精性脂肪肝（Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）、负重关节疼痛、睡眠呼吸暂停综合征等肥胖相关并发症之一的患者，在生活方式和行为干预基础上推荐应用药物减重治疗。

目前，经 FDA 批准的长期（≥12 周）肥胖治疗药物主要包括：芬特明（phentermine）和托吡酯（topiramate）缓释胶囊、安非他酮（bupropion hydrochloride-naltrexone hydrochloride）、利拉鲁肽（liraglutide）和司美格鲁肽（semaglutide）注射液，以及短期应用的减重药物（<12 周）包括安非拉酮（diethylpropion）、苯甲曲秦（phendimetrazine）、芬特明（phentermine）、苄非他明（benzphetamine）等。早期上市的减肥药虽有一定的降低体重效果，但是副反应同样令人关注，并限制了它们的使用。如安非拉酮可能引起心动过速和失眠等，芬特明可能引起失眠、口干和便秘，芬特明和芬氟拉明的复方制剂可能引起原发性肺动脉高压和心脏瓣膜关闭不全（但单独应用芬特明则未见明显相关性），奥利司他可能导致脂溶性维生素缺乏、胃肠胀气、便急、脂肪泻等。目前已上市多种 GLP-1 单受体激动剂，如利拉鲁肽等。以司美格鲁肽为例，其为目前全球已上市的疗效最好的减重药物，连续给药 12 周体重降幅约 6%，连续给药 1 年体重降幅约 13-16%。但对于 BMI 较高的肥胖者，例如 BMI>30kg/m^2 的肥胖者，由于其减重需求更高，GLP-1 单受体激动剂虽然展现出一定的减重疗效，但在肥胖治疗领域仍存在巨大的未满足医学需求。

近年来，靶向多个代谢通路的多重受体激动剂成为代谢性疾病领域药物开发的热点。多项临床前和临床研究结果表明，GLP-1 受体激动剂与其他肠促胰激素共同给药显示出促进或协同效应。与单靶点激动剂单用或联用相比较，在多种受体上具备平衡活性的单分子多重受体激动剂有望在疗效最大化、副作用降低和药代动力学等方面获得进一步提升。因此，以 GLP-1 为基础的单分子多重受体激动剂具有协同增效、提高耐受性和改善安全性等获益。

Mazdutide 是一种与哺乳动物胃泌酸调节素（oxyntomodulin，OXM）类似的长效合成肽。OXM 是营养摄入后由人肠道 L 细胞分泌的肽类激素，是胰高血糖素样肽-1 受体（GLP-1R）和胰高血糖素受体（Glucagon Receptor，GCGR）的双重激动剂。GLP-1R 和 GCGR 双重激动剂将胰高血糖素的产热和脂解作用与 GLP-1 的延缓胃排空作用相结合以产生显著的减重作用，并通过 GLP-1 的促胰岛素分泌作用缓冲胰高血糖素的升血糖作用，从而有效控制血糖。在人体内注射 OXM 可显著降低体重和食欲，并增加能量消耗。作为 OXM 类似物，mazdutide 通过同时激活 GLP-1R 和 GCGR 发挥作用。

发明内容

发明要解决的问题

本发明拟提供一种 mazdutide 给药方案，利用合适的药量和恰当的时间充分发挥 mazdutide 的肥胖或超重的治疗作用。

用于解决问题的方案

[1]、一种用于预防或治疗肥胖或超重的方法，所述方法包括在由至少3个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物；其中，所述至少3个给药周期包括：

（i）每周施用所述目标化合物约1个单位剂量，并持续至少3周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约2个单位剂量，并持续至少3周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约3个单位剂量，并持续至少3周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周施用所述目标化合物约4个单位剂量，并持续至少3周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自mazdutide或其药学上可接受的盐。

[2]、根据[1]所述的方法，其中，所述给药方案中的最后一个所述给药周期的持续时长为至少3周，优选为至少4周；其余每个所述给药周期的持续时长彼此独立地为3周~5周，优选为约4周；

可选地，

以所述第三给药周期为所述给药方案中的最后一个给药周期；并且，所述第三给药周期的持续时长为至少3周，优选为至少4周；

或者，

以所述第四给药周期为所述给药方案中的最后一个给药周期；并且，所述第四给药周期的持续时长为至少3周，优选为至少4周。

[3]、根据[1]或[2]所述的方法，其中，在每个所述给药周期中，按照每周一次或多次向所述患者施用所述目标化合物；

优选地，在每个所述给药周期中，按照每周一次向所述患者施用所述目标化合物。

[4]、根据[1]~[3]任一项所述的方法，其中，所述单位剂量为2.2mg~3mg，2.2mg~2.8mg，2.4mg~2.6mg，2.5mg~3.5mg，2.7mg~3.3mg，2.9mg~3.1mg；

可选地，所述单位剂量为约2.2mg、约2.3mg、约2.4mg、约2.5mg、约2.6mg、约2.7mg、约2.8mg、约2.9mg、约3.0mg、约3.1mg、约3.2mg、约3.3mg，约3.4mg，或约3.5mg。

[5]、根据[1]~[4]任一项所述的方法，其中，所述方法包括在如下所示的给药方案I中施用所述目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.2mg~3mg并持续3~5周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物4.5mg~5.5mg并持续3~5周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物7mg~8mg并持续3~5周；

随后，在第四给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物9.5mg~10.5mg并持续至少3周；

可选地，在所述第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.2mg~2.8mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约2.5mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约2.5mg并持续约4周；

可选地，在所述第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物4.7mg~5.3mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约5mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约5mg并持续约4周；

可选地，在所述第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物7.2mg~7.8mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约7.5mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约7.5mg并持续约4周；

可选地，在所述第四给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物9.7mg~10.3mg并持续至少4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约10mg并持续至少4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约10mg并持续至少4周。

[6]、根据[1]~[4]任一项所述的方法，其中，所述方法包括在如下所示的给药方案II中施用所述目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.5mg~3.5mg并持续3~5周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物5.5mg~6.5mg并持续3~5周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.5mg~9.5mg并持续至少3周；

可选地，在所述第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.7mg~3.3mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约3mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述

目标化合物约3mg并持续约4周；

可选地，在所述第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物5.7mg~6.3mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约6mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约6mg并持续约4周；

可选地，在所述第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.7mg~9.3mg并持续至少4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少4周；

可选地，在所述第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.7mg~9.3mg并持续至少16周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少16周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少16周；

可选地，在所述第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.7mg~9.3mg并持续至少40周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少40周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少40周。

[7]、根据[1]~[6]任一项所述的方法，其中，所述施用为注射施用，优选为皮下注射施用。

[8]、一种在有需要的患者中改善体重的方法，所述方法包括在由至少3个给药周期组成的给药方案中向所述患者施用预防或治疗有效量的目标化合物；其中，所述至少3个给药周期包括：

（i）每周施用所述目标化合物约1个单位剂量，并持续至少3周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约2个单位剂量，并持续至少3周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约3个单位剂量，并持续至少3周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周施用所述目标化合物约4个单位剂量，并持续至少3周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自mazdutide或其药学上可接受的盐；

优选地，使用如[1]~[7]任一项所述的方法向所述患者施用预防或治疗有效量的所述目标化合物。

[9]、一种目标化合物，其用于在有需要的患者中预防或治疗肥胖或超重；其中，在由至少3个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的所述目标化合物；所述至少3个给药周期包括：

（i）每周施用所述目标化合物约1个单位剂量，并持续至少3周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约2个单位剂量，并持续至少3周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约3个单位剂量，并持续至少3周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周施用所述目标化合物约4个单位剂量，并持续至少3周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自mazdutide或其药学上可接受的盐；

优选地，使用如[1]~[7]任一项所述的方法向所述患者施用预防或治疗有效量的所述目标化合物。

发明的效果

在一些实施方案中，本发明提供的预防或治疗肥胖或超重的方法，通过以特定的给药方案施用 mazdutide 或其药学上可接受的盐，可实现明显的减重效果，并可同时改善受试者的血压、血脂和血清尿酸水平。

在一些具体的实施方案中，本发明以具有不同施用剂量的给药方案 I 或给药方案 II 向有需要的患者施用 mazdutide 或其药学上可接受的盐。本发明发现，对于 mazdutide 施用剂量不同的给药方案 I 和给药方案 II，均能展现出显著的减重疗效，且患者在给药过程中的整体耐受性和安全性良好，具有高的临床施用的安全性。

在一些优选的实施方案中，本发明以给药方案 II 向有需要的患者施用 mazdutide 或其药学上可接受的盐。与给药方案 I 相比，给药方案 II 具有更优异的减重效果。与此同时，本发明意外发现，相比给药方案 I 而言，给药方案 II 中施用 mazdutide 的持续时间更短，给药剂量也更低，但其受试者体重降幅却更高。因此，本发明提供的给药方案 II 并非通过剂量和时间的增加带来更优减重疗效，而是通过特定给药方案以较低剂量和较短时间达到最优的减重疗效，具有重要的临床应用前景。

此外，与施用其他同类药物的给药方案相比，本发明中提供的给药方案 II 也具有更为突出的减重

效果。

同时，本发明通过在给药方案 II 中延长维持剂量的给药时间，进一步得到了更优的减重疗效，且在延长的给药过程中，患者整体耐受性和安全性依然良好，具有高的临床施用安全性。

附图说明

图 1 为队列 1-5 给药方案下受试者体重较基线百分比变化结果。

图 2 为队列 4-5 给药方案下受试者 BMI 较基线的平均变化结果。

图 3 为队列 4-5 给药方案下受试者血压较基线的平均变化结果。

图 4 为队列 4-5 给药方案下受试者血脂较基线的平均变化结果。

图 5 为队列 4-5 给药方案下受试者血清尿酸水平较基线的平均变化结果。

图 6 为 mazdutide 队列 2、3、5 给药方案和同类药物不同剂量给药方案下第 12 周受试者体重较基线百分比变化间接比较结果。

具体实施方式

以下对本发明的实施方式进行说明，但本发明不限定于此。

在本发明中，术语“一（a）”或“一（an）” 或“一（the）”可以指“一个”，也可以指“一个或多个”、“至少一个”以及“一个或多于一个”。

在本发明中，术语“包含”、“具有”、“包括”或“含有”可以指包括在内的或开放式的，并不排除额外的、未引述的元件或方法步骤。与此同时，“包含”、“具有”、“包括”或“含有”也可以表示封闭式的，排除额外的、未引述的元件或方法步骤。

在本发明中，使用“可以”表示的含义包括了进行某种处理以及不进行某种处理两方面的含义。

在本发明中，“任选的”或“任选地”是指接下来描述的事件或情况可发生或可不发生，并且该描述包括该事件发生的情况和该事件不发生的情况。

在本发明中，使用“至少数值 A”、“至多数值 A”、“数值 A~数值 B”或“数值 A-数值 B”表示的数值范围是指包含端点数值 A、B 的范围。

在本发明中，“约”用以界定本发明的数值范围与参数皆是约略的数值，此处已尽可能精确地呈现具体的相关数值。除非另有明确的说明，应当理解本发明所用的所有范围、数量、数值与百分比均经过“约”的修饰。在此处，“约”通常是指实际数值在某一特定数值或范围的±10%、±5%、±1%或±0.5%之内。

在本发明中，术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中互换地使用并且为任意长度的氨基酸聚合物。该聚合物可以是线形或分支的，它可以包含修饰的氨基酸，并且它可以由非氨基酸隔断。该术语也包括已经被修饰（例如，二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作，如以标记组分缀合）的氨基酸聚合物。

在本发明中，“单位剂量”是指在每个给药方案中患者被给予的初始药物剂量，其通常比患者所需的最高有效剂量小。

在本发明中，“维持剂量”是指在每个给药方案中患者被给予的最高药物剂量，也即患者所需的最高有效剂量，并且可以将该维持剂量持续施用超过 3 周的时间。

在本发明中，“治疗”包括延缓或减弱疾病或病症的进展，包括减轻、缓解或减少病症或病状的一个或多个症状，并不意味着必须完全抑制疾病的症状。在一些实施方案中，本发明所述的“治疗肥胖或超重”包括延缓体重增长、降低体重、改善血压、改善血脂、改善血清尿酸水平等。在一些实施方案中，本发明所述的改善血压包括但不限于降低舒张压和收缩压。在一些实施方案中，本发明所述的改善血脂包括但不限于降低低密度脂蛋白胆固醇含量、降低甘油三酯含量和/或降低总胆固醇含量。在一些实施方案中，本发明所述的改善血清尿酸水平包括但不限于降低血清尿酸含量。

在本发明中，术语“预防”是指：在罹患疾病之前，通过使受试者接触（例如给药）本发明的化合物或其药学上可接受的盐或本发明的药物组合物，从而与不接触时相比减轻罹患疾病后的症状，并

不意味着必需完全抑制患病。

在本发明中，术语“改善体重”是指受试者的体重降低。

在本发明中，“肥胖”是指 BMI≥28.0kg/m^2。

在本发明中，“超重”是指 24kg/m^2≤BMI＜28.0kg/m^2 并伴有以下至少一种表现：i.食欲旺盛，餐前饥饿难忍，每餐进食量较多；ii.合并糖尿病前期（空腹血糖受损和/或糖耐量异常）、高血压、血脂异常、脂肪肝（筛选前 6 个月内）中的一种或几种；iii.合并负重关节疼痛；iv.肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

在本发明中，术语“预防或治疗有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段，有效实现所需预防或治疗结果的量。

本发明的化合物还可以以盐的形式提供。可以利用通常进行的方法形成这些盐。

在本发明中，术语“药学上可接受的盐”是指由目标化合物与相对无毒的酸或碱制备得到的盐。当目标化合物含有相对偏酸性的官能团（例如羧基或磺酸基）时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与其游离形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的非限制性实例包括但不限于钠盐、钾盐、铵盐、钙盐、镁盐、有机胺盐或类似的盐。当本公开中的化合物含有相对偏碱性的官能团（例如氨基或胍基）时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与其游离形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的非限制性实例包括但不限于无机酸盐（例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、亚磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐等）、有机酸盐（例如乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、葡糖醛酸等）以及氨基酸盐（例如精氨酸盐等）。药学上可接受的盐的具体形式还可参见 Berge *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66: 1-19）。

在本发明中，“施用”是指由护士、卫生保健提供者、患者或任何其他个体施用，包括自我施用。所述施用不仅包括递送入身体，还包括开处方、分发或以任何方式辅助递送。

在本发明中，“个体”、“患者”或“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物包括但不限于，家养动物（例如，牛，羊，猫，狗和马），灵长类动物（例如，人和非人灵长类动物如猴），兔，以及啮齿类动物（例如，小鼠和大鼠）。在一些实施方案中，本发明所述的患者包括肥胖者和/或超重者。

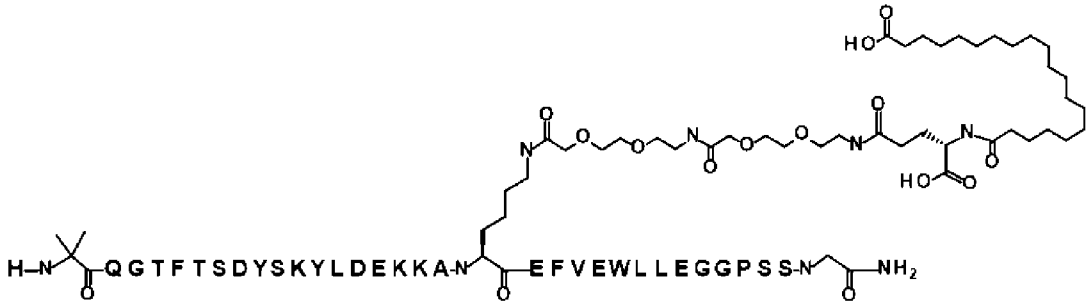
Mazdutide 或其药学上可接受的盐

本发明所述的 mazdutide 是一种胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和胰高血糖素受体（GCGR）双重激动剂，可以结合并激活 GLP-1R 和 GCGR。Mazdutide 可以参照专利 CN201680036771.3 中所示出的内容，上述专利的全部内容通过引用并入本申请。

Mazdutide 具有如 SEQ ID NO.1 所示的序列：

His-Xaa-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Glu-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly；其中，Xaa 为 Aib；20 位的 Lys 通过用([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)$_2$-(γGlu)$_1$-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H 缀合于侧链的 ε-氨基从而被化学修饰，且 C 端 Gly 的羧基被酰胺化为 C 端伯酰胺。

Mazdutide 的化学式如下所示：



。

本发明的 mazdutide 可以与任意数量的无机和有机酸反应从而形成药学可接受的酸加成盐。药学上可接受的盐和用于制备它们的常规方法学是本领域公知的。参见例如 P . Stahl 等人，Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties , Selection and Use , 第 2 修订版（Wiley-VCH , 2011）。本发明的 mazdutide 药学可接受的盐包括三氟乙酸盐、盐酸盐和乙酸盐。

医药用途及给药方案

本发明所述的 mazdutide 或其药学上可接受的盐可以用于预防或治疗肥胖或超重，进一步的，通过特定的给药方案施用 mazdutide 或其药学上可接受的盐可以在肥胖患者或超重患者中有效降低体重、改善血压、改善血脂、改善血清尿酸水平等。

<第一方面>

本发明提供了一种用于预防或治疗肥胖或超重的方法，所述方法包括在由至少 3 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物；其中，所述至少 3 个给药周期包括：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续至少 3 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续至少 3 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 3 周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周施用所述目标化合物约 4 个单位剂量，并持续至少 3 周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法包括在由 3 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物，所述 3 个给药周期为：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续至少 3 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续至少 3 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 3 周的第三给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。

在另一些实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法包括在由 4 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物，所述 4 个给药周期为：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续至少 3 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续至少 3 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 3 周的第三给药周期；

（iv）每周施用所述目标化合物约 4 个单位剂量，并持续至少 3 周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。

（给药周期持续时间）

本发明所述的每个给药周期由于时间先后顺序和患者所需的最大药物剂量的不同，导致每个给药周期的持续时间存在差别。

在一些实施方案中，本发明所述的每个给药周期的持续时长彼此独立地为至少 3 周。

进一步的，在一些实施方案中，在本发明所述的给药方案中最后一个给药周期的持续时长为至少 3 周，优选为至少 4 周；其余每个给药周期的持续时长彼此独立地为 3 周~5 周，优选为 4 周。

在本发明中，当以第三给药周期为给药方案的最后一个给药周期时，第三给药周期的持续时长为至少 3 周，优选至少 4 周。示例性地，第三给药周期的持续时长为至少 3 周、至少 4 周、至少 5 周、至少 6 周、至少 7 周、至少 8 周、至少 9 周、至少 10 周、至少 11 周、至少 12 周、至少 13 周、至少 14 周、至少 15 周、至少 16 周、至少 20 周、至少 30 周、至少 40 周等等。本发明对作为最后一个给药周期的第三给药周期的持续时长不进行穷举，第三给药周期的持续时长可维持至实现所需的预防或治疗结果之时或由医师或其他卫生保健提供者决定的治疗结束之时。

在本发明中，当以第四给药周期为给药方案的最后一个给药周期时，第四给药周期的持续时长为至少 3 周，优选至少 4 周。示例性地，第四给药周期的持续时长为至少 3 周、至少 4 周、至少 5 周、至少 6 周、至少 7 周、至少 8 周、至少 9 周、至少 10 周、至少 11 周、至少 12 周、至少 13 周、至少 14 周、至少 15 周、至少 20 周、至少 30 周等等。本发明对作为最后一个给药周期的第四给药周期的持续时长不进行穷举，第四给药周期的持续时长可维持至实现所需的预防或治疗结果之时或由医师或其他卫生保健提供者决定的治疗结束之时。

在一些优选的实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法包括在由 3 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物，所述 3 个给药周期为：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续 3~5 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续 3~5 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 3 周的第三给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。此时，在该实施方案中，第三给药周期中的给药剂量为维持剂量。

在一些更优选的实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法包括在由 3 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物，所述 3 个给药周期为：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续约 4 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续约 4 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 4 周的第三给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。此时，在该实施方案中，第三给药周期中的给药剂量为维持剂量。

在另一些更优选的实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法包括在由 3 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物，所述 3 个给药周期为：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续约 4 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续约 4 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 16 周的第三给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。此时，在该实施方案中，第三给药周期中的给药剂量为维持剂量。

在其他一些更优选的实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法包括在由 3 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物，所述 3 个给药周期为：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续约 4 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续约 4 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 40 周的第三给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。此时，在该实施方案中，第三给药周期中的给药剂量为维持剂量。

在另一些优选的实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法包括在由 4 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物，所述 4 个给药周期为：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续 3~5 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续 3~5 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续 3~5 周的第三给药周期；

（iv）每周施用所述目标化合物约 4 个单位剂量，并持续至少 3 周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。此时，在该实施方案中，第四给药周期中的给药剂量为维持剂量。

在另一些更优选的实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法包括在由 4 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物，所述 4 个给药周期为：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续约 4 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续约 4 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续约 4 周的第三给药周期；

（iv）每周施用所述目标化合物约 4 个单位剂量，并持续至少 4 周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。此时，在该实施方案中，第四给药周期中的给药剂量为维持剂量。

（给药次数）

本发明对每个给药周期中的给药次数不作特别限定，只要施用足够每个给药周期中要求量的药物剂量即可。在一些实施方案中，在每个给药周期中，按照每周一次或多次向所述患者施用所述目标化合物。在一些实施方案中，在每个所述给药周期中，按照每周一次向所述患者施用所述目标化合物。

在一些优选实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法包括在由至少 3 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物；其中，所述给药方案包括：

（i）每周一次施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续至少 3 周的第一给药周期；

（ii）每周一次施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续至少 3 周的第二给药周期；

（iii）每周一次施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 3 周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周一次施用所述目标化合物约 4 个单位剂量，并持续至少 3 周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。

（给药剂量）

在本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法中，给药剂量随给药周期的推进约成倍数提高。在每个给药方案中，患者被给予的初始药物剂量即为单位剂量，随着给药周期的推进，给药剂量不断提高，直至患者被给予所需的最高有效剂量即维持剂量后，给药剂量不再增加。

在一些实施方案中，本发明所述的单位剂量为 2.2mg~3.5mg。

在一些具体的实施方案中，本发明所述的单位剂量为 2.2mg~3mg，2.2mg~2.8mg，2.4mg~2.6mg，2.5mg~3.5mg，2.7mg~3.3mg，2.9mg~3.1mg 等。

在一些更具体的实施方案中，本发明所述的单位剂量为约 2.2mg、约 2.3mg、约 2.4mg、约 2.5mg、约 2.6mg、约 2.7mg、约 2.8mg、约 2.9mg、约 3.0mg、约 3.1mg、约 3.2mg、约 3.3mg，约 3.4mg，或约 3.5mg 等。

（给药方案）

在本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法中，可以有多种不同的目标化合物给药方案，其均能在受试者中达到降低体重、改善血压、改善血脂、改善血清尿酸水平等的效果。

在一些实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物约1个单位剂量并持续至少3周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物约2个单位剂量并持续至少3周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物约3个单位剂量并持续至少3周。

或者，

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物约1个单位剂量并持续至少3周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物约2个单位剂量并持续至少3周；
随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物约 3 个单位剂量并持续至少 3 周；
随后，在第四给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物约 4 个单位剂量并持续至少 3 周。

给药方案I

在一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 I 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.2mg~3mg并持续3~5周；
随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物4.5mg~5.5mg并持续3~5周；
随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物7mg~8mg并持续3~5周；
随后，在第四给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物9.5mg~10.5mg并持续至少3周。

进一步的，在一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 I 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.2mg~2.8mg并持续约4周；
随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物4.7mg~5.3mg并持续约4周；
随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物7.2mg~7.8mg并持续约4周；
随后，在第四给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物9.7mg~10.3mg并持续至少4周。

更进一步的，在一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 I 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.5mg并持续约4周；
随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物5mg并持续约4周；
随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物7.5mg并持续约4周；
随后，在第四给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物10mg并持续至少4周。

再进一步的，在一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 I 中施用目标化合物步骤：

在第一给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物2.5mg并持续约4周；
随后，在第二给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物5mg并持续约4周；
随后，在第三给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物7.5mg并持续约4周；
随后，在第四给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物10mg并持续至少4周。

给药方案II

在一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物 2.5mg~3.5mg 并持续 3~5 周；
随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物 5.5mg~6.5mg 并持续 3~5 周；
随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物 8.5mg~9.5mg 并持续至少 3 周。

进一步的，在一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.7mg~3.3mg并持续约4周；
随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物5.7mg~6.3mg并持续约4周；
随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.7mg~9.3mg并持续至少4周。

更进一步的，在一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物3mg并持续约4周；
随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物6mg并持续约4周；
随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物9mg并持续至少4周。

再进一步的，在一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在

如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物3mg并持续约4周；

随后，在第二给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物6mg并持续约4周；

随后，在第三给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物9mg并持续至少4周。

在另一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物 2.5mg~3.5mg 并持续 3~5 周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物 5.5mg~6.5mg 并持续 3~5 周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物 8.5mg~9.5mg 并持续至少 16 周。

进一步的，在另一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.7mg~3.3mg并持续约4周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物5.7mg~6.3mg并持续约4周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.7mg~9.3mg并持续至少16周。

更进一步的，在另一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物3mg并持续约4周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物6mg并持续约4周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物9mg并持续至少16周。

再进一步的，在另一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物3mg并持续约4周；

随后，在第二给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物6mg并持续约4周；

随后，在第三给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物9mg并持续至少16周。

在其他一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物 2.5mg~3.5mg 并持续 3~5 周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物 5.5mg~6.5mg 并持续 3~5 周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物 8.5mg~9.5mg 并持续至少 40 周。

进一步的，在其他一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.7mg~3.3mg并持续约4周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物5.7mg~6.3mg并持续约4周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.7mg~9.3mg并持续至少40周。

更进一步的，在其他一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物3mg并持续约4周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物6mg并持续约4周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物9mg并持续至少40周。

再进一步的，在其他一些具体实施方案中，本发明所述的用于预防或治疗肥胖或超重的方法，包括在如下所示的给药方案 II 中施用目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物3mg并持续约4周；

随后，在第二给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物6mg并持续约4周；

随后，在第三给药周期，每周一次向所述患者施用所述目标化合物9mg并持续至少40周。

（给药方式）

本发明对向受试者施用目标化合物的具体方式不作特别限定。在一些实施方案中，本发明所述的给药方式即施用为注射施用。在一些优选的实施方案中，本发明所述的施用为皮下注射施用。

<第二方面>

本发明提供了一种在有需要的患者中改善体重的方法，所述方法包括在由至少 3 个给药周期组成的给药方案中向所述患者施用预防或治疗有效量的目标化合物；其中，所述至少 3 个给药周期包括：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续至少 3 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续至少 3 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 3 周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周施用所述目标化合物约 4 个单位剂量，并持续至少 3 周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。

对于其中给药周期持续时间、给药次数、给药剂量、给药方案和给药方式的限定如本发明<第一方面>中所述。

<第三方面>

本发明提供了一种目标化合物，其用于在有需要的患者中预防或治疗肥胖或超重；其中，在由至少 3 个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的所述目标化合物；所述至少 3 个给药周期包括：

（i）每周施用所述目标化合物约 1 个单位剂量，并持续至少 3 周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约 2 个单位剂量，并持续至少 3 周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约 3 个单位剂量，并持续至少 3 周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周施用所述目标化合物约 4 个单位剂量，并持续至少 3 周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为 2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自 mazdutide 或其药学上可接受的盐。

对于其中给药周期持续时间、给药次数、给药剂量、给药方案和给药方式的限定如本发明<第一方面>中所述。

实施例

本发明通过下述实施例进一步阐明，但任何实施例或其组合不应当理解为对本发明的范围或实施方式的限制。本发明的范围由所附权利要求书限定，结合本说明书和本领域一般常识，本领域普通技术人员可以清楚地明白权利要求书所限定的范围。在不偏离本发明的精神和范围的前提下，本领域技术人员可以对本发明的技术方案进行任何修改或改变，这种修改和改变也包含在本发明的范围内。

实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所有试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购的常规产品。为了更好地说明本发明，在下文的具体实施方式中给出了众多的具体细节。本领域技术人员应当理解，没有某些具体细节，本发明同样可以实施。在另外一些实施例中，对于本领域技术人员熟知的方法、手段、器材和步骤未作详细描述，以便凸显本发明的主旨。

除非另有定义，否则本文中使用的所有技术和科学术语均具有与本领域一般技术人员通常所理解的含义相同的含义。如无特殊说明，本说明书中所使用的单位均为国际标准单位，并且本发明中出现的数值和数值范围，均应当理解为包含了不可避免的系统性误差。

实施例 1：mazdutide 给药方案临床试验

1、试验药物

Mazdutide 制剂为注射用 mazdutide，由 2mg mazdutide 和无活性成分三羟甲基氨基甲烷、甘露醇和蔗糖组成。用无菌注射用水复溶西林瓶内容物，得到 mazdutide 的澄清溶液。

安慰剂是 mazdutide 模拟剂，安慰剂由无活性成分三羟甲基氨基甲烷、甘露醇和蔗糖组成。用无菌注射用水复溶西林瓶内容物，得到无活性成分的澄清溶液。

本研究使用制剂规格为 2mg/瓶，安慰剂规格与制剂相匹配。

2、入组/排除受试者标准

A）主要入选标准：

1.年龄 18~75 周岁（包含两端），男性或女性。

2.肥胖者：BMI≥28.0 kg/m^2；或超重者：24≤BMI＜28.0 kg/m^2 并伴有以下至少一种表现：i.食欲旺盛，餐前饥饿难忍，每餐进食量较多；ii.合并糖尿病前期（空腹血糖受损和/或糖耐量异常）、高血压、血脂异常、脂肪肝（筛选前 6 个月内）中的一种或几种；iii.合并负重关节疼痛；iv.肥胖引起呼吸困难或有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

3.筛选时经单纯饮食运动控制至少 12 周，体重变化小于 5%。

B）主要排除标准：

1.筛选前使用以下任何一种药物或治疗：

1) 既往使用过 GLP-1 受体（GLP-1R）激动剂或 GLP-1R/GCGR 激动剂；

2) 筛选前 3 个月内使用过对体重有影响的药物，包括：全身性的类固醇激素用药（静脉、口服或关节内给药）、二甲双胍、SGLT2 抑制剂、噻唑烷二酮类（TZD）、三环类抗抑郁药、精神疾病用药或镇静类药物（如丙咪嗪、阿米替林、米氮平、帕罗西汀、苯乙肼、氯丙嗪、硫利达嗪、氯氮平、奥氮平、丙戊酸、丙戊酸衍生物、锂盐）等；

3) 筛选前 3 个月内使用过影响体重的中草药或保健品；

4) 筛选前 3 个月内使用过或目前正在使用减肥药物，如：盐酸西布曲明、奥利司他、苯丁胺、苯丙醇胺、氯苯咪吲哚、芬特明、安非拉酮、氯卡色林、芬特明/托吡酯合剂、纳曲酮/安非他酮合剂等；

5) 筛选前 3 个月内参加过其他临床试验（已接受试验药物治疗）。

2.筛选前有以下任何一种疾病的病史或证据：

1) WHO1999 标准诊断为糖尿病受试者；

2) 筛选时空腹静脉血糖≥7.0mmol/L 或 75g 口服葡萄糖耐量试验（OGTT）糖负荷后两小时静脉血糖≥11.1mmol/L（筛选时空腹血糖在 6.1-7.0mmol/L 受试者需采集 OGTT 糖负荷后两小时静脉血糖以确认）；

3) 既往或筛选时存在视网膜病变的受试者；

4) 继发疾病或药物导致肥胖，包括：皮质醇激素升高（例如：库欣综合征）、垂体和下丘脑损伤导致的肥胖、减肥药物减量/停用导致的肥胖等；

5) 既往有进行过减肥手术或筛选前 1 年内进行过针灸减肥等；

6) 既往有过抑郁症病史；或既往有严重的精神疾病史，例如：精神分裂症，双相情感障碍等；

7) 经至少 4 周降压药物治疗后筛选时仍未稳定控制的高血压，定义为：收缩压＞140mmHg 和/或舒张压＞100mmHg；

8) 筛选时收缩压＜90mmHg 和/或舒张压＜50mmHg；

9) 筛选时存在恶性肿瘤病史（已治愈的皮肤基底细胞癌和宫颈原位癌除外）；

10)筛选时存在心脏相关疾病（如心绞痛、心肌梗死、心肌病、急慢性心力衰竭等）；

11)筛选前 6 个月内发生出血性或缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作；

12) 筛选时有甲状腺 C 细胞癌史、MEN（多发性内分泌腺瘤病）2A 或 2B 综合征病史或相关家族史；

13)筛选时有急慢性胰腺炎病史，胆囊病史，胰腺损伤史；

14)筛选时有可能影响胃肠动力的慢性胃肠疾病、全身性疾病，或筛选前 3 个月内使用可能改变胃肠动力、食欲或吸收的药物；

15)存在肢体畸形或残缺，无法准确确定身高、体重等指标；

16)筛选前 1 个月内有大中型手术、严重外伤、严重感染，研究者判断不适合参加本研究；

17)既往有自杀倾向或自杀行为；

18)试验期间有预期手术，但研究者判断对受试者安全和试验结果无影响的门诊手术除外；

19)在筛选时人免疫缺陷病毒（HIV）抗体或乙肝表面抗原（HBsAg）或丙型肝炎（HCV）抗体或梅毒抗体阳性的受试者；

20)筛选前 1 个月内有酒精滥用病史。平均每周酒精摄入男性超过 21 个单位，女性超过 14 个单位，或用药日前 24 小时及整个研究期间不愿意停止饮酒（1 单位=360ml 啤酒，或 150ml 红酒，或 45ml 蒸馏酒/白酒）；

21)筛选时滥用药品和毒品的尿液筛查检测阳性。

3.有任何一项实验室检查指标符合下列标准（筛选时如有明确复测理由可在一周内复测，研究者需做好复测理由的记录）：

1）筛选时血清降钙素≥15ng/L；

2）筛选时谷丙转氨酶≥2.0×ULN 和/或谷草转氨酶≥2.0×ULN 和/或总胆红素≥1.0×ULN 和/或碱性磷酸酶≥2.0×ULN；

3）筛选时肾小球滤过率 eGFR＜60mL/min/1.73m^2，应用 CKD-EPI 公式估算；

4）筛选时甲状腺功能（FT3、FT4 或 TSH）异常；

5）筛选时空腹甘油三酯≥5.64mmol/L（500mg/dl），若受试者正在进行调脂治疗，必须筛选前药物剂量稳定 30 天；

6）筛选时血淀粉酶或脂肪酶＞2.0×ULN；

7）筛选时凝血酶原时间的国际标准化比值（INR）大于正常值范围上限。

4.筛选时 12 导联心电图显示心率＜50 次/分或＞90 次/分。

5.筛选时具有以下有临床意义的 12 导联心电图（ECGs）异常：未安装心脏起搏器的情况下出现的 II 度或 III 度房室传导阻滞、长 QT 综合征或 QTcF＞450ms（计算公式见附件 3）、PR 间期＜120ms 或 PR 间期＞220ms、QRS＞120ms、左或右束支传导阻滞、预激综合征或需治疗的严重的心律失常。

6.妊娠或哺乳期女性，具有生育能力的男性或女性不愿意在整个研究期间避孕。

7.筛选前 3 个月内献血量和/或失血量≥400mL 或进行过骨髓捐献，或存在血红蛋白病、溶血性贫血、镰状细胞性贫血或血红蛋白＜110g/ L（男性）或＜100g/L（女性）。

8.研究者认为受试者具有任何可能影响本研究的疗效或安全性评价的其他因素存在，不适合参加本研究。

3、给药方法及过程

本研究共 5 个队列，每个队列的受试者按 2：1 比例随机分成 mazdutide 治疗组（n=8）和安慰剂组（n=4）。队列 1、队列 2、队列 3、队列 4 和队列 5 中 mazdutide 或安慰剂的皮下注射给药方案分别描述如下：

药物规格：安慰剂规格与制剂相匹配；

给药方式：皮下注射，每周一次；

给药方案：

队列 1（记作 3mg 队列）：1.0mg 连续给药 4 周+2.0mg 连续给药 4 周+3.0mg 连续给药 4 周；

队列 2（记作 4.5mg 队列）：1.5mg 连续给药 4 周+3.0mg 连续给药 4 周+4.5mg 连续给药 4 周；

队列 3（记作 6mg 队列）：2.0mg 连续给药 4 周+4.0mg 连续给药 4 周+6.0mg 连续给药 4 周；

队列 4(记作 10mg 队列)：2.5mg 连续给药 4 周+5.0mg 连续给药 4 周+7.5mg 连续给药 4 周+10.0mg 连续给药 4 周；

队列 5（记作 9mg 队列）：3.0mg 连续给药 4 周+6.0mg 连续给药 4 周+9.0mg 连续给药 4 周。

4、实验结果

本研究共 5 个队列，mazdutide 不同剂量均展现出显著的减重疗效。给药 12 周，队列 1（1mg-2mg-3mg）、队列 2（1.5mg-3mg-4.5mg）、队列 3（2mg-4mg-6mg）和队列 5（3mg-6mg-9mg）中 mazdutide 组受试者的体重较基线百分比变化的最小二乘均值分别为-4.81%、-6.40%、-6.05%和-11.7%；给药 16 周，队列 4（2.5mg-5mg-7.5mg-10mg）中 mazdutide 组受试者的体重较基线百分比变化的最小二乘均值为−9.5%，上述结果见附图 1。队列 4 和队列 5 中受试者的 BMI 较基线的平均变化结果如图 2 所示。

由此可见，各剂量组在受试者中均展现出良好的减重疗效，且连续给药 12 周或 16 周后减重效果

仍未达到平台期，而且本发明队列 5 的给药方案在患者中的减重效果尤其突出。

此外，既往的研究显示 GLP-1 类药物的减重疗效呈剂量依赖性，但通过比较本发明队列 4 和队列 5 的给药方案，可以发现，相比队列 4，队列 5 的给药方案中药量更低，疗程更短，证明本发明队列 5 并非通过剂量和时间的增加带来更优减重疗效，而是通过特定给药方案以较低剂量和较短时间达到最优的减重疗效，突破了现有技术中对于 GLP-1 类药物的给药方案认知，具有重要的临床应用前景。

同时，在减重疗效的基础上，本发明的 5 个队列中 mazdutide 不同剂量还展现出较好的改善血压、血脂和血清尿酸水平等指标的有益效果。其中本发明队列 4 和队列 5 中受试者的血压、血脂和血清尿酸水平较基线的平均变化统计结果如图 3-5 所示。

此外，通过比较其他同类药物以不同剂量给药方案施用 12 周后的患者体重降幅，如 Semaglutide 的 2.4mg 给药方案（皮下注射 Semaglutide，每周一次，每次 2.4mg；具体参见 Khoo TK, Lin J. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Jul 1;385(1):e4.）和 Tirzepatide 的 10mg 或 15mg 给药方案（分别为：皮下注射 Tirzpatide，以 2.5mg 的剂量开始，每周一次，剂量每 4 周增加 2.5mg，直至达到 10mg 或 15mg；具体参见 Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515.），可以发现，本发明队列 5 的 mazdutide 给药方案依然在受试者中展现出了尤为突出的减重效果，上述结果见附图 6。

安全性结果：5 个队列在研究过程中都未出现研究药物剂量调整。多数治疗期不良事件（Treatment Emergent Adverse Events，TEAE）为轻度，未报告重度 TEAE，无导致永久停药的 TEAE 发生，无治疗期严重不良事件（Treatment Emergent Serious Adverse Events，TESAE）发生，无重度低血糖事件发生。证明患者在给药过程中的整体耐受性和安全性良好，本发明提供的给药方案具有高的临床施用的安全性。

实施例 2：mazdutide 给药方案进一步临床试验

1、试验药物

同实施例 1。

2、入组/排除受试者标准

A）主要入选标准：

1.年龄 18~75 周岁（包含两端），男性或女性。

2.肥胖者：BMI≥30.0 kg/m^2。

3.受试者导入期前后体重变化小于 5.0%，计算公式：体重百分比变化=|（随机前体重-导入当天体重）/随机前体重|*100%；

4.能够理解研究的程序和方法，愿意严格遵守临床试验方案完成试验，并自愿签署知情同意书。

B）主要排除标准：

1.研究者怀疑受试者可能对研究药物或成分或同类药过敏。

2.筛选前经单纯饮食运动控制至少 12 周的体重变化＞5.0%（主诉）。

3.筛选前使用以下任何一种药物或治疗：

1)筛选前 3 个月内使用过 GLP-1 受体（GLP-1R）激动剂或 GLP-1R/GCGR 激动剂或 GIPR/GLP-1R 激动剂或 GIPR/GLP-1R/GCGR 激动剂；

2)筛选前 3 个月内使用过对体重有影响的药物，包括：全身性的类固醇激素用药（静脉、口服或关节内给药）、三环类抗抑郁药、精神疾病用药或镇静类药物（如丙咪嗪、阿米替林、米氮平、帕罗西汀、苯乙肼、氯丙嗪、硫利达嗪、氯氮平、奥氮平、丙戊酸、丙戊酸衍生物、锂盐）等；

3)筛选前 3 个月内使用过影响体重的中草药、保健品、代餐等；

4)筛选前 3 个月内使用过或目前正在使用减肥药物，如：盐酸西布曲明、奥利司他、苯丁胺、苯丙醇胺、氯苯咪吲哚、芬特明、安非拉酮、氯卡色林、芬特明/托吡酯 合剂、纳曲酮/安非他酮合剂等；

5)筛选前 3 个月内使用过降糖药物，如二甲双胍、SGLT2 抑制剂、噻唑烷二酮类（TZD）等；

6)筛选前 3 个月内参加过其他临床试验（已接受试验药物治疗）。

4.有以下任何一种疾病的病史或证据：

1)筛选时 HbA1c≥6.5%或既往诊断为 I 型或 II 型糖尿病患者；

2) 筛选时空腹静脉血糖≥7.0 mmol/L 或 75 g 口服葡萄糖耐量试验（OGTT）糖负荷后两小时静脉血糖≥11.1 mmol/L（筛选时空腹血糖在 6.1-6.9 mmol/L 受试者需采集 OGTT 糖负荷后两小时静脉血糖以确认）；

3)既往或筛选时存在视网膜病变的患者；

4)既往发生过严重低血糖或反复症状性低血糖（半年内≥2 次）；

5)继发疾病或药物导致肥胖，包括：皮质醇激素升高（例如：库欣综合征）、垂体和下丘脑损伤导致的肥胖、减肥药减量/停用导致的肥胖等；

6)既往有进行过减肥手术（筛选前 1 年前进行过针灸减肥、抽脂术和腹部去脂术除外）；

7)研究期间计划进行减肥手术或针灸减肥、抽脂术和腹部去脂术等；

8)既往有过中重度抑郁症病史；或既往有严重的精神疾病史，例如：精神分裂症，双相情感障碍等；

9)既往有自杀倾向或自杀行为；

10)筛选或随机时 PHQ（抑郁症筛查量表）问卷≥15 分；

11)筛选或随机时 C-SSRS（哥伦比亚自杀严重程度量表）问卷为第 4 或 5 类；

12)筛选前一个月内存在未稳定控制的高血压，定义为：收缩压≥160 mmHg 和/或舒张压≥100 mmHg（如使用降压药需稳定 1 个月）；

13)既往或筛选时存在恶性肿瘤病史（已治愈的皮肤基底细胞癌和宫颈原位癌除外）；

14)既往发生过心肌梗死，心绞痛，急慢性心力衰竭，心肌病，或进行过经皮冠状动脉介入治疗，冠状动脉旁路移植术等心脏手术或超声心动图提示心功能明显异常且研究者评估后不适合参加本研究；

15)筛选前 6 个月内发生出血性或缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作；

16)既往有甲状腺 C 细胞癌史、MEN（多发性内分泌腺瘤病）2A 或 2B 病史或相关家族史；

17)既往有急慢性胰腺炎病史，胆囊病史，胰腺损伤史；

18)存在肢体畸形或残缺，无法准确确定身高、体重等指标；

19)筛选前 1 个月内有大中型手术、严重外伤、严重感染，研究者判断不适合参加本研究；

20)试验期间有预期手术，但研究者判断对受试者安全和试验结果无影响的门诊手术除外；

21)在筛选时人免疫缺陷病毒（HIV）抗体或丙型肝炎（HCV）抗体或梅毒抗体阳性的受试者；

22)筛选时乙肝表面抗原（HBsAg）阳性且乙肝病毒 DNA≥1000 IU/ml（筛选时使用抗乙肝病毒药物不可入组）；

23)筛选时存在酒精和药物滥用病史。平均每周酒精摄入男性超过 21 个单位，女性超过 14 个单位，或用药日前 24 小时及整个研究期间不愿意停止饮酒（1 单位= 360 ml 啤酒，或 150 ml 红酒，或 45 ml 蒸馏酒/白酒）。

5.筛选时有任何一项实验室检查指标符合下列标准（如有明确复测理由可在一周内复测，研究者需做好复测理由的记录）：

1)血清降钙素≥20ng/L（pg/mL）；

2)谷丙转氨酶≥3.0×正常上限（Upper Limit of Normal Value, ULN）和/或谷草转氨酶≥3.0×ULN 和/或总胆红素≥1.5×ULN；

3)肾小球滤过率 eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2，应用 CKD-EPI 公式估算；

4)存在甲状腺功能异常（TSH＞6 mIU/L 或＜0.4mIU/L）；

5)空腹甘油三酯≥5.64 mmol/L（500 mg/dl）；

6)血淀粉酶或脂肪酶＞2.0×ULN；

7)凝血酶原时间的国际标准化比值（INR）大于正常值范围上限；

8)血红蛋白＜110 g/L（男性）或＜100 g/L（女性）。

6.筛选时 12 导联心电图显示心率＜50 次/分或＞100 次/分。

7.筛选时具有以下有临床意义的 12 导联心电图（ECGs）异常：II 度或 III 度房室传导阻滞、长 QT 综合征或 QTcF＞500 ms（计算公式见附录 4）、左或右束支传导阻滞、预激综合征或其他有意义的心律失常（窦性心律失常除外）。

8.妊娠或哺乳期女性，具有生育能力的男性或女性不愿意在整个研究期间避孕。

9.筛选前 3 个月内献血量和/或失血量≥400 mL 或进行过骨髓捐献，或存在血红蛋白病、溶血性贫血、镰状细胞性贫血。

10.研究者认为受试者具有任何可能影响本研究的疗效或安全性评价的其他因素存在，不适合参加本研究。

3、给药方法及过程

本研究计划入组约 80 例受试者，筛选合格的受试者将接受安慰剂导入 2 周，导入成功后按照 mazdutide：安慰剂=3：1 的比例随机入组，在给药方案下进行给药。在受试者给药完成后，可进行 12 周停药随访。

药物规格：安慰剂规格与制剂相匹配；

给药方式：皮下注射，每周一次；

给药方案：3.0mg 连续给药 4 周+6.0mg 连续给药 4 周+9.0mg 连续给药 16 周或 40 周。

4、实验结果

本研究阶段入组 80 例受试者，筛选合格的受试者接受安慰剂导入 2 周，导入成功后随机分组至 mazdutide 组或安慰剂组。给药方式如下：3.0 mg QW 给药 4 周+6.0 mg QW 给药 4 周+9.0 mg QW 给药 16 周。在达到 24 周主要终点后，受试者可选择进行 24 周的延长治疗。

目前研究已达到主要终点，结果显示，连续给药 24 周后，mazdutide 组和安慰剂组体重较基线的百分比变化分别为 −13.25%和 2.11%。与安慰剂组相比，mazdutide 组连续给药 24 周后体重相对基线百分比变化的差值为−15.36% （p 值小于 0.0001）。mazdutide 组和安慰剂组体重较基线的变化值分别为 −12.55 kg 和 2.12 kg。与安慰剂组相比，mazdutide 组连续给药 24 周后体重相对基线变化的差值为 −14.67 kg （p 值小于 0.0001）。连续给药 24 周后，mazdutide 组分别有 81.7%、65.0%、31.7%和 21.7%的受试者体重较基线下降至少 5%、10%、15%和 20%，而安慰剂组无受试者体重降幅达到 5%及以上。

由此可见，相比实施例 1 中队列 5 给药方案（连续给药 12 周），通过增加维持剂量的给药时间（例如 9.0mg 维持剂量连续给药 16 周或 40 周等），可以进一步提高在肥胖受试者中的减重疗效。

安全性方面，截至目前，mazdutide 治疗组整体耐受性和安全性良好，治疗组脱落率整体低于安慰剂组，治疗组中无受试者因不良事件提前终止治疗，无严重不良事件发生。除 COVID-19 感染外，最常发生的治疗期不良事件为胃肠道相关不良事件，且大多数为轻度或中度并均为一过性。由此证明，本发明提供的给药方案具有高临床施用安全性。

权 利 要 求 书

1、一种用于预防或治疗肥胖或超重的方法，所述方法包括在由至少3个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的目标化合物；其中，所述至少3个给药周期包括：

（i）每周施用所述目标化合物约1个单位剂量，并持续至少3周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约2个单位剂量，并持续至少3周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约3个单位剂量，并持续至少3周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周施用所述目标化合物约4个单位剂量，并持续至少3周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自mazdutide或其药学上可接受的盐。

2、根据权利要求1所述的方法，其中，所述给药方案中的最后一个所述给药周期的持续时长为至少3周，优选为至少4周；其余每个所述给药周期的持续时长彼此独立地为3周~5周，优选为约4周；

可选地，

以所述第三给药周期为所述给药方案中的最后一个给药周期；并且，所述第三给药周期的持续时长为至少3周，优选为至少4周；

或者，

以所述第四给药周期为所述给药方案中的最后一个给药周期；并且，所述第四给药周期的持续时长为至少3周，优选为至少4周。

3、根据权利要求1或2所述的方法，其中，在每个所述给药周期中，按照每周一次或多次向所述患者施用所述目标化合物；

优选地，在每个所述给药周期中，按照每周一次向所述患者施用所述目标化合物。

4、根据权利要求1~3任一项所述的方法，其中，所述单位剂量为2.2mg~3mg，2.2mg~2.8mg，2.4mg~2.6mg，2.5mg~3.5mg，2.7mg~3.3mg，2.9mg~3.1mg；

可选地，所述单位剂量为约2.2mg、约2.3mg、约2.4mg、约2.5mg、约2.6mg、约2.7mg、约2.8mg、约2.9mg、约3.0mg、约3.1mg、约3.2mg、约3.3mg，约3.4mg，或约3.5mg。

5、根据权利要求1~4任一项所述的方法，其中，所述方法包括在如下所示的给药方案I中施用所述目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.2mg~3mg并持续3~5周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物4.5mg~5.5mg并持续3~5周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物7mg~8mg并持续3~5周；

随后，在第四给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物9.5mg~10.5mg并持续至少3周；

可选地，在所述第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.2mg~2.8mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约2.5mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约2.5mg并持续约4周；

可选地，在所述第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物4.7mg~5.3mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约5mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约5mg并持续约4周；

可选地，在所述第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物7.2mg~7.8mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约7.5mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约7.5mg并持续约4周；

可选地，在所述第四给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物9.7mg~10.3mg并持续至少4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约10mg并持续至少4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约10mg并持续至少4周。

6、根据权利要求1~4任一项所述的方法，其中，所述方法包括在如下所示的给药方案II中施用所述目标化合物的步骤：

在第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.5mg~3.5mg并持续3~5周；

随后，在第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物5.5mg~6.5mg并持续3~5周；

随后，在第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.5mg~9.5mg并持续至少3周；

可选地，在所述第一给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物2.7mg~3.3mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约3mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约3mg并持续约4周；

可选地，在所述第二给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物5.7mg~6.3mg并持续约4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约6mg并持续约4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约6mg并持续约4周；

可选地，在所述第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.7mg~9.3mg并持续至少4周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少4周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少4周；

可选地，在所述第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.7mg~9.3mg并持续至少16周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少16周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少16周；

可选地，在所述第三给药周期，每周向所述患者施用所述目标化合物8.7mg~9.3mg并持续至少40周；优选每周向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少40周；更优选每周一次向所述患者施用所述目标化合物约9mg并持续至少40周。

7、根据权利要求1~6任一项所述的方法，其中，所述施用为注射施用，优选为皮下注射施用。

8、一种在有需要的患者中改善体重的方法，所述方法包括在由至少3个给药周期组成的给药方案中向所述患者施用预防或治疗有效量的目标化合物；其中，所述至少3个给药周期包括：

（i）每周施用所述目标化合物约1个单位剂量，并持续至少3周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约2个单位剂量，并持续至少3周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约3个单位剂量，并持续至少3周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周施用所述目标化合物约4个单位剂量，并持续至少3周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自mazdutide或其药学上可接受的盐；

优选地，使用如权利要求1~7任一项所述的方法向所述患者施用预防或治疗有效量的所述目标化合物。

9、一种目标化合物，其用于在有需要的患者中预防或治疗肥胖或超重；其中，在由至少3个给药周期组成的给药方案中向有需要的患者施用预防或治疗有效量的所述目标化合物；所述至少3个给药周期包括：

（i）每周施用所述目标化合物约1个单位剂量，并持续至少3周的第一给药周期；

（ii）每周施用所述目标化合物约2个单位剂量，并持续至少3周的第二给药周期；

（iii）每周施用所述目标化合物约3个单位剂量，并持续至少3周的第三给药周期；和任选地，

（iv）每周施用所述目标化合物约4个单位剂量，并持续至少3周的第四给药周期；

其中，所述单位剂量为2.2mg~3.5mg，所述目标化合物选自mazdutide或其药学上可接受的盐；

优选地，使用如权利要求1~7任一项所述的方法向所述患者施用预防或治疗有效量的所述目标化合物。

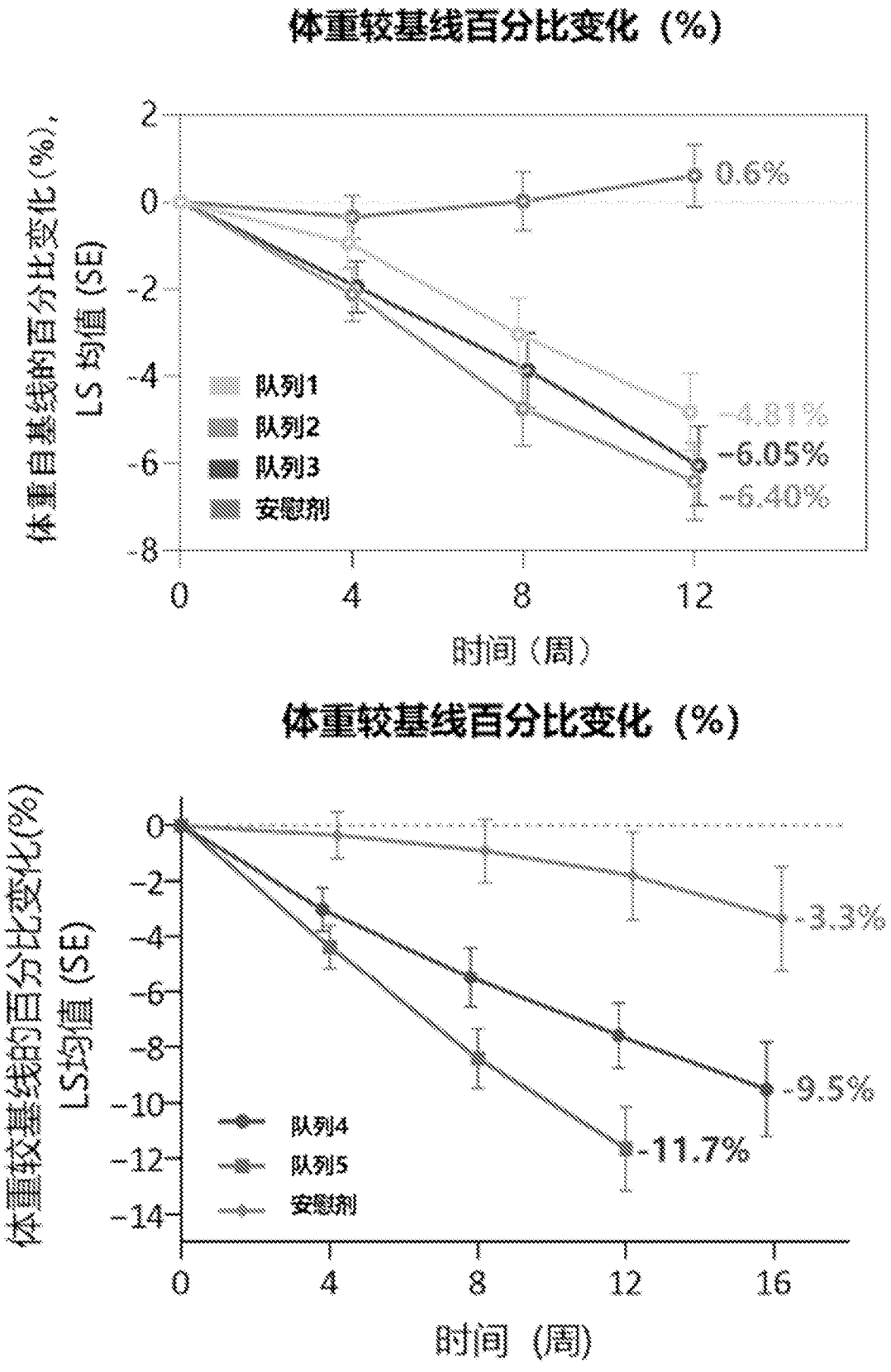

体重较基线百分比变化（%）
体重自基线的百分比变化（%），
LS 均值 (SE)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
4
8
12
时间（周）
队列1
队列2
队列3
安慰剂
0.6%
-4.81%
-6.05%
-6.40%
体重较基线百分比变化（%）
体重较基线的百分比变化(%)
LS均值 (SE)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
0
4
8
12
16
时间（周）
队列4
队列5
安慰剂
-3.3%
-9.5%
-11.7%

图 1

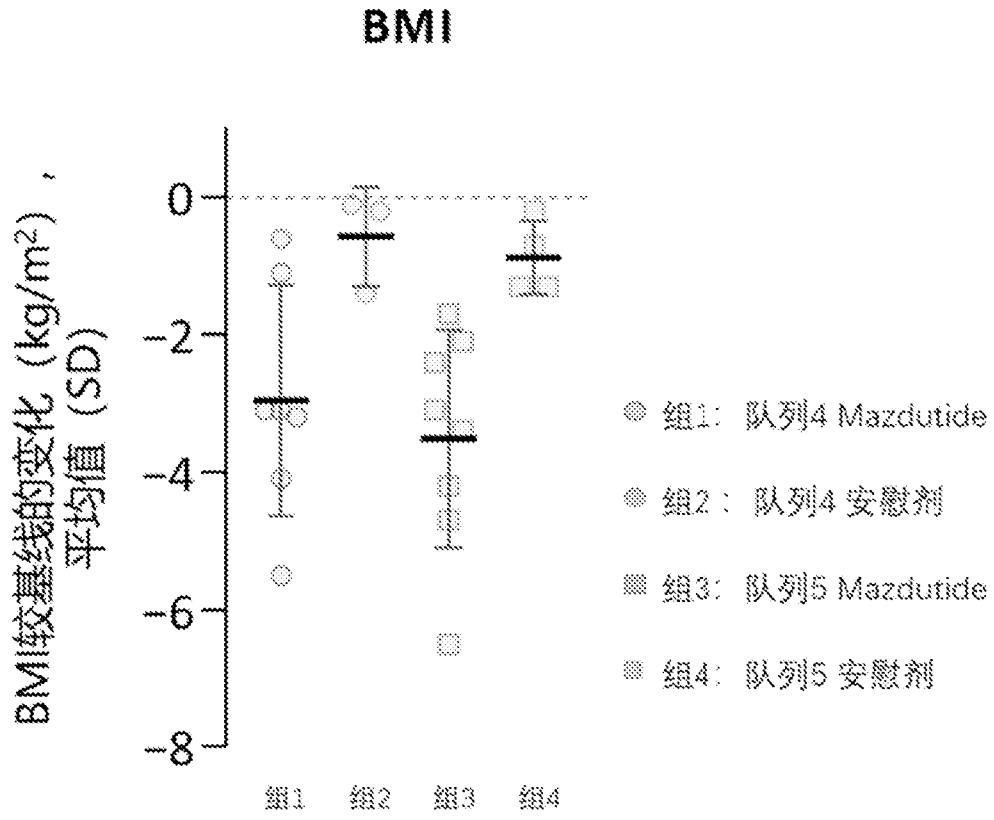

BMI
BMI较基线的变化（kg/m²），平均值（SD）
0
-2
-4
-6
-8
组1
组2
组3
组4
组1：队列4 Mazdutide
组2：队列4 安慰剂
组3：队列5 Mazdutide
组4：队列5 安慰剂

图 2

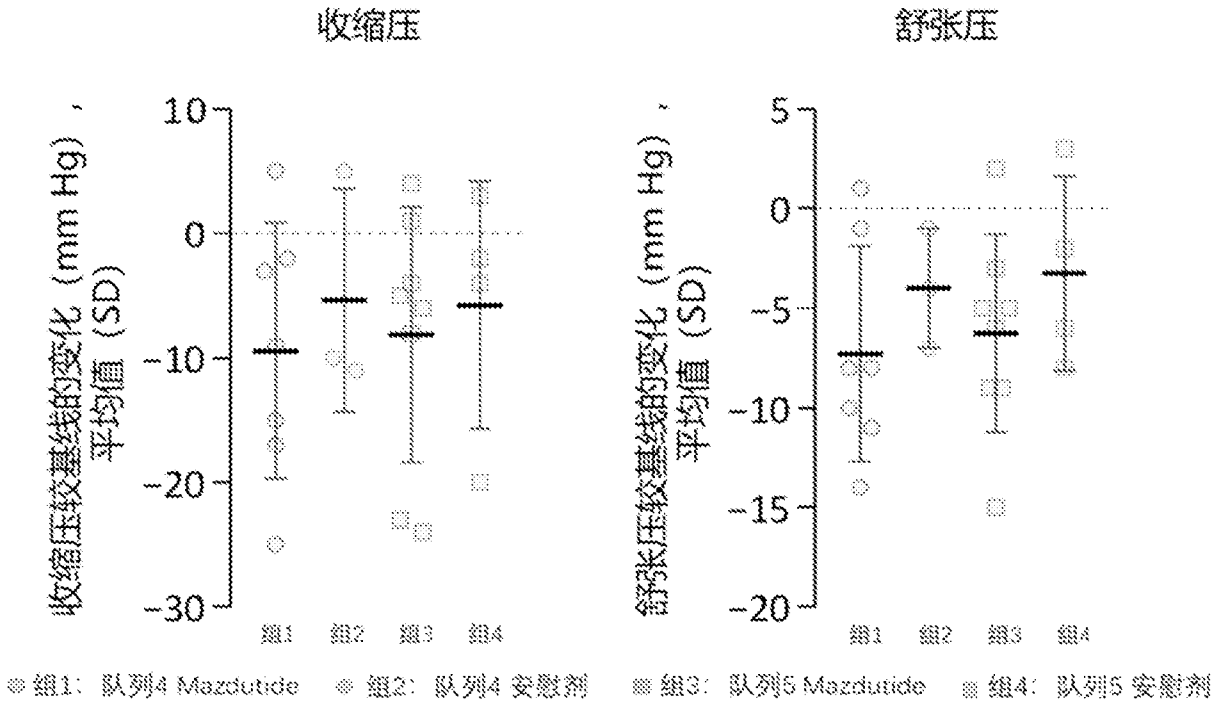

收缩压
收缩压较基线的变化（mm Hg），平均值（SD）
10
0
-10
-20
-30
舒张压
舒张压较基线的变化（mm Hg），平均值（SD）
5
0
-5
-10
-15
-20
组1
组2
组3
组4
组1：队列4 Mazdutide
组2：队列4 安慰剂
组3：队列5 Mazdutide
组4：队列5 安慰剂

图 3

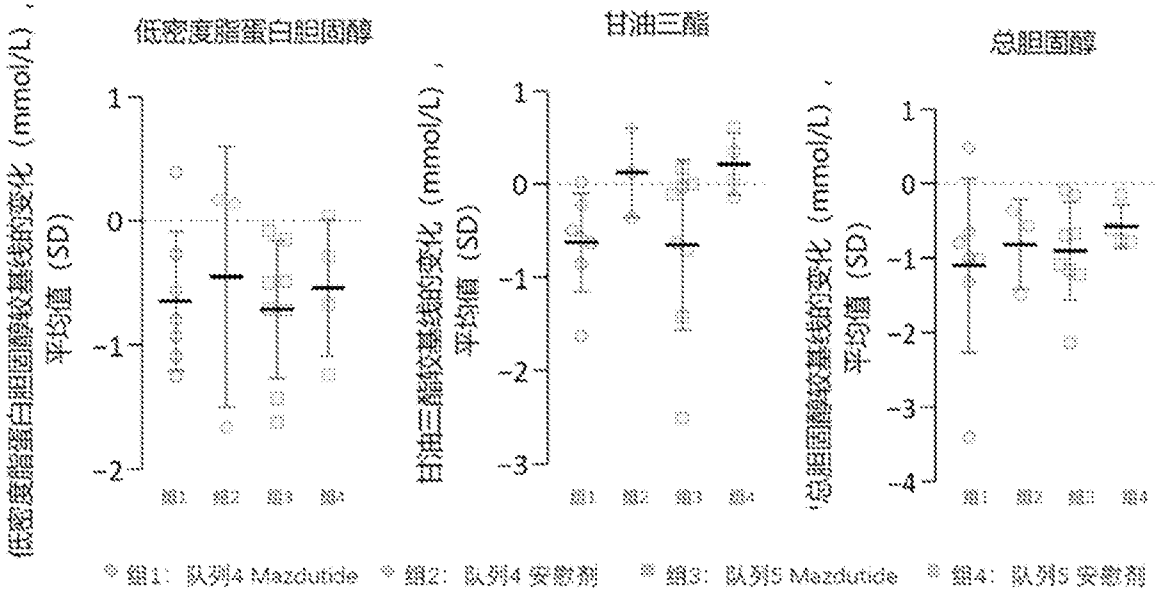

低密度脂蛋白胆固醇
甘油三酯
总胆固醇
组1：队列4 Mazdutide
组2：队列4 安慰剂
组3：队列5 Mazdutide
组4：队列5 安慰剂

图 4

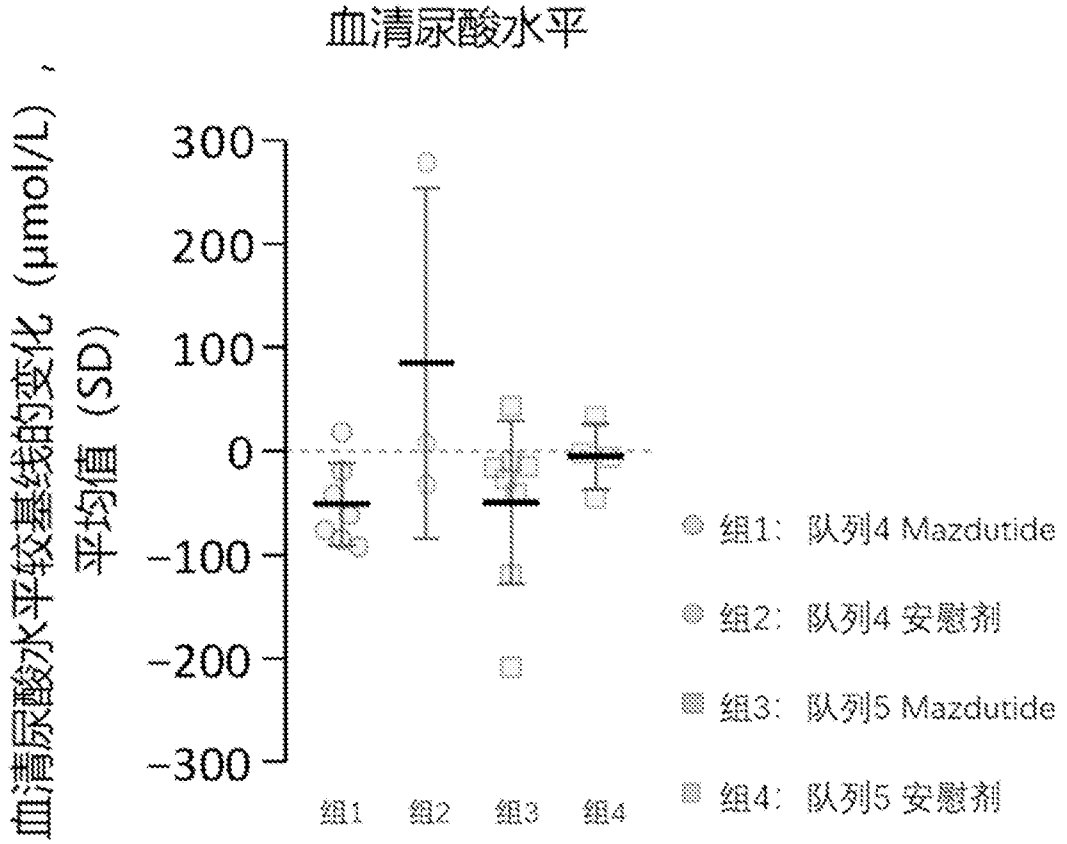

血清尿酸水平
血清尿酸水平较基线的变化（μmol/L），平均值（SD）
300
200
100
0
−100
−200
−300
组1
组2
组3
组4
组1：队列4 Mazdutide
组2：队列4 安慰剂
组3：队列5 Mazdutide
组4：队列5 安慰剂

图 5

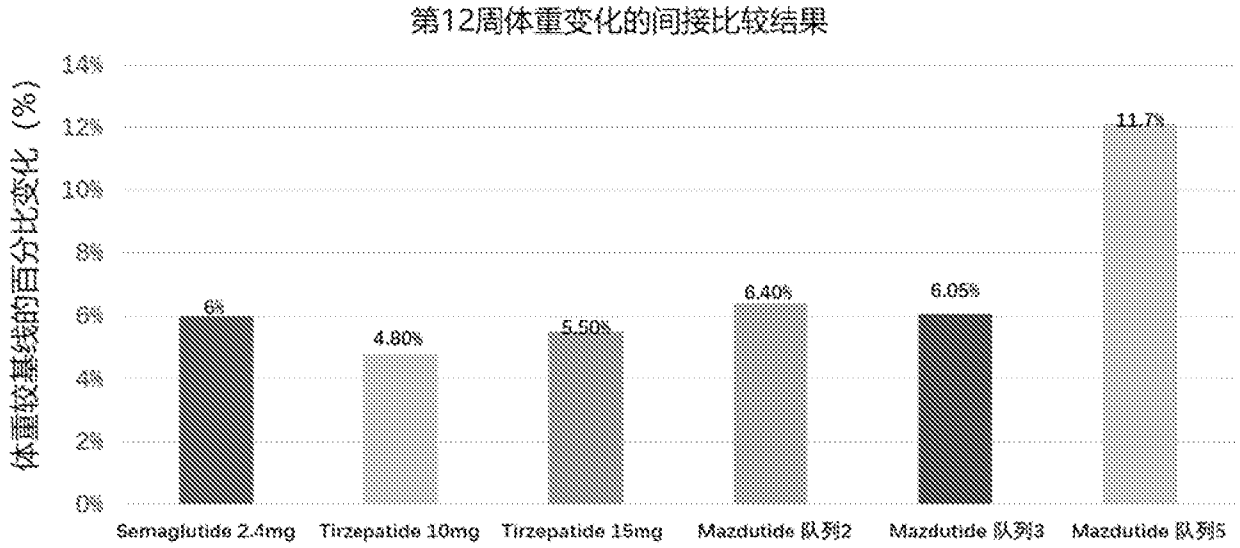

第12周体重变化的间接比较结果
体重较基线的百分比变化（%）
14%
12%
10%
8%
6%
4%
2%
0%
6%
4.80%
5.50%
6.40%
6.05%
11.7%
Semaglutide 2.4mg
Tirzepatide 10mg
Tirzepatide 15mg
Mazdutide 队列2
Mazdutide 队列3
Mazdutide 队列5

图 6