



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I667024 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：102135177

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/437 (2006.01)

A61P1/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/27 美國

61/706,164

(71)申請人：美商雅瑞塔那醫療公司(美國) ARATANA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：鄒勒斯 比爾 ZOLLERS, BILL (US)；羅迪斯 琳達 RHODES, LINDA (US)；海寧 恩斯特 HEINEN, ERNST (US)；狄凡瑞傑 高皮那西 DEVARAJ, GOPINATH (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2009/0170757A1

Carpino PA, et al., " Pyrazolinone-piperidine dipeptide growth hormone secretagogues (GHSs): Discovery of capromorelin."

Bioorganic& Medicinal chemistry, Vol 11, 2003, page 581-90.

White HK, et al., "Effects of an Oral Growth Hormone Secretagogue in Older Adults." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol 94, 2009, page 1198-1206.

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：71 項 圖式數：118 共 204 頁

(54)名稱

使用食慾喪失控制化合物之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS OF USE OF AN INAPPETANCE-CONTROLLING COMPOUND

(57)摘要

本發明提供用於一或多種伴侶動物或家畜中治療食慾喪失誘導重量損失之方法。該方法提供向該伴侶動物或家畜投與治療有效量之含卡普瑞林(capromorelin)組合物。視情況，可將一或多種矯味劑或遮味劑添加至該含卡普瑞林組合物中，以增強或遮蔽該伴侶動物或家畜之組合物之風味。

The invention provides for a method of treating inappetance-induced weight loss in one or more companion animals or livestock. The method provides for administering a therapeutically effective amount of a capromorelin-containing composition to the companion animal or livestock. Optionally, one or more flavoring agents or flavor-masking agents can be added to the capromorelin-containing composition to enhance or mask the flavoring of the composition for the companion animal or livestock.

指定代表圖：

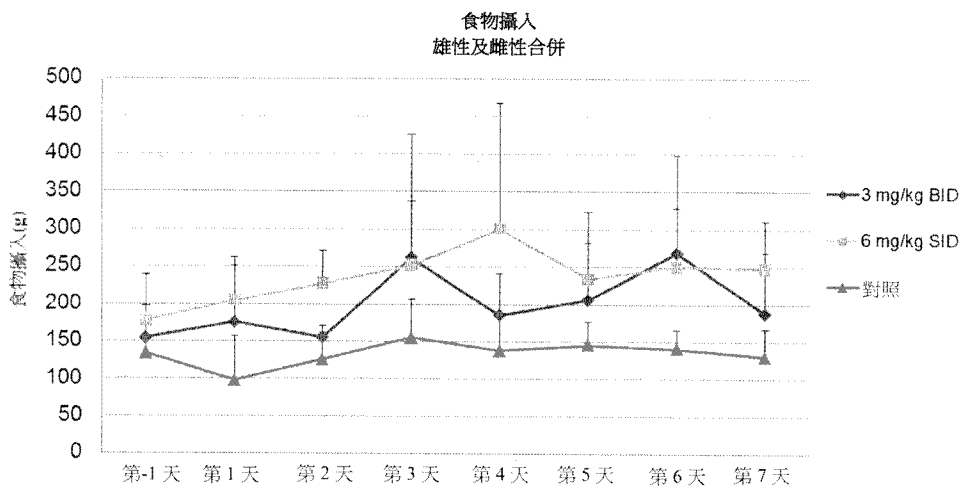
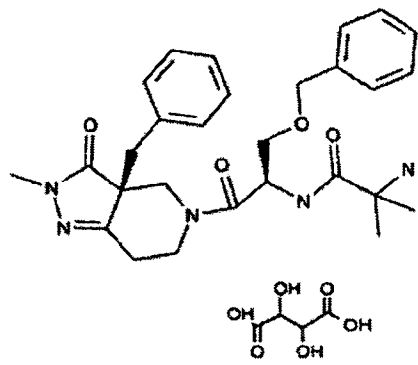


圖 1

特徵化學式：



I667024

發明摘要

公告本

※ 申請案號：102(35)77

※ 申請日：102. 9. 27

※IPC 分類：A61K 31/437 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

【發明名稱】

使用食慾喪失控制化合物之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS OF USE OF AN

INAPPETANCE-CONTROLLING COMPOUND

【中文】

本發明提供用於一或多種伴侶動物或家畜中治療食慾喪失誘導重量損失之方法。該方法提供向該伴侶動物或家畜投與治療有效量之含卡普瑞林(capromorelin)組合物。視情況，可將一或多種矯味劑或遮味劑添加至該含卡普瑞林組合物中，以增強或遮蔽該伴侶動物或家畜之組合物之風味。

【英文】

The invention provides for a method of treating inappetance-induced weight loss in one or more companion animals or livestock. The method provides for administering a therapeutically effective amount of a capromorelin-containing composition to the companion animal or livestock. Optionally, one or more flavoring agents or flavor-masking agents can be added to the capromorelin-containing composition to enhance or mask the flavoring of the composition for the companion animal or livestock.

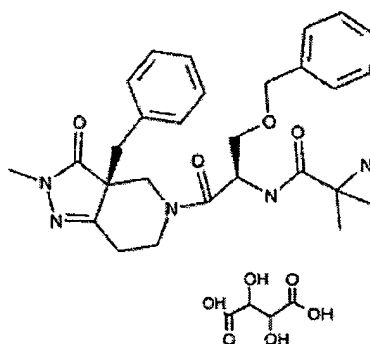
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

使用食慾喪失控制化合物之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS OF USE OF AN
INAPPETANCE-CONTROLLING COMPOUND

相關申請案交叉參照

本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張對2012年9月27日申請之美國臨時申請案第61/706,164號之優先權，其整個內容以引用方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於食慾喪失控制化合物及使用其控制動物之食慾喪失之方法。特定而言，本發明係關於食慾喪失控制化合物在罹患食慾喪失或誘導重量損失、脆弱及/或消瘦之其他疾病或病症之動物中潛在地誘導增加之食物攝入及瘦肌肉生長的新穎用途。

【先前技術】

如人類一樣，伴侶動物及家畜可罹患食慾喪失及可導致瘦肌肉損失、不能參加體力活動及其他對於伴侶動物及所有者不期望之結果的其他病症。例如，經受化學療法或患有癌症、心臟病或慢性腎病之伴侶動物可罹患食慾喪失、重量損失、全身脆弱及/或惡病質。此外，誘導食慾喪失、重量損失、全身脆弱及/或惡病質之病狀或痛苦可至少部分地因如下之事實而加重：因食物攝入之降低，該等動物之飲食係由較少卡路里(calory)、維生素、礦物質、蛋白質及其他必需營養組份組成。因此，該等動物可呈現瘦肌肉之減少、全身虛弱(包

括變弱之免疫系統，從而可能使動物易於感染)。

另外，儘管食物消耗之總體增加可對動物有幫助，但重要的係該等動物不經歷脂肪組織之沈積之顯著增加。因此，可期望具有控制食慾喪失而不誘導脂肪組織之顯著增加之組合物及使用該組合物之方法。迄今為止，還沒有經批准用於治療食慾喪失、不期望重量損失、全身脆弱、消瘦及其他相關痛苦、併發症及疾病之獸用活性醫藥成份。由此，期望具有用於在動物(包括伴侶動物)中治療食慾喪失之化合物或治療。

亦期望具有增加伴侶動物之瘦肌肉質量之化合物，但此在家畜中尤其期望。增加瘦肌肉質量對於伴侶動物及家畜之總體健康甚為重要。業內先前尚未提供控制食慾喪失同時構建瘦肌肉質量之化合物。因此，業內需要能夠降低食慾喪失同時構建瘦肌肉質量之化合物。

【發明內容】

本發明係關於使用亦可增加瘦肌肉質量之食慾喪失控制化合物之組合物及方法。例如，該食慾喪失控制化合物較佳包含饑餓素激動劑(例如卡普瑞林(capromorelin))，並投與給一或多種伴侶動物(例如，犬類或貓類)或家畜(例如，用作食物來源之動物)。較佳以治療有效量提供包含饑餓素激動劑之組合物來治療食慾喪失誘導之重量損失或促進瘦肌肉質量之添加。在一些實施例中，藉助各種不同途徑(包括口腔或經靜脈內)向伴侶動物或家畜投與含卡普瑞林組合物，且在治療方案期間可每天投與至少一次或兩次。僅舉例而言，在一實施例中，含卡普瑞林組合物較佳包括介於每公斤動物體重約0.2毫克與6毫克之卡普瑞林之間之濃度。該化合物可係丸劑或液體，且可經矯味以遮蔽任何不愉快或苦的味道。此外，在一些實施例中，含卡普瑞林組合物係連同化學療法方案一起向伴侶動物投與，以至少部分地預防、抑制、控制及/或減輕與化學療法治療相關之食慾喪失。在另一實施

例中，投與含卡普瑞林組合物作為食物產品、零食(treat)及/或咀嚼物之一部分。例如，在較佳實施例中，製造食物產品、零食或咀嚼物，以使得在到達消費者之前將含卡普瑞林組合物納入至該產品中。或者，可將含卡普瑞林組合物調配成液體，並噴霧於動物食物產品上，例如用於家畜之飼料。在替代實施例中，在飼餵伴侶動物之前將含卡普瑞林組合物添加至預形成食物產品、零食或咀嚼物中。

具體而言，提供增加非人類動物之瘦肌肉質量之方法。較佳地，此方法包含向非人類動物投與卡普瑞林組合物之步驟。該方法亦較佳減輕重量損失。較佳經口投與該卡普瑞林組合物。卡普瑞林組合物之劑量較佳係治療有效劑量之卡普瑞林組合物。該卡普瑞林組合物可視情況包括一或多種矯味劑或遮味劑，然而此並非必需的。在較佳實施例中，治療有效劑量之卡普瑞林組合物誘導非人類動物或家畜相對於經歷食慾喪失但不接受卡普瑞林組合物之彼等動物或當與該動物不消耗食物相比時消耗更大量之食物。另外，相對於不接受卡普瑞林組合物之彼等動物，治療有效劑量之卡普瑞林組合物較佳增加瘦肌肉質量。較佳地，瘦肌肉質量係增加1%至100%，其中預期諸如2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%及95%增加等瘦肌肉質量增加。在又一實施例中，該卡普瑞林組合物包括介於每公斤非人類動物體重約0.2毫克與6毫克之卡普瑞林之間之濃度。另外，該組合物中卡普瑞林之濃度可提供為0.5 mg、0.8 mg、1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg、4.0 mg、5.0 mg、6.0 mg或其間之值，其中卡普瑞林之量係每公斤動物體重計。在較佳實施例中，本發明之卡普瑞林組合物包含足量的卡普瑞林以在大約2小時之T_{max}達成每毫升血漿大約150奈克之卡普瑞林或其代謝物之C_{max}。此外，在一些實施例中，該卡普瑞林組合物係連同化學療法方案一起向非人類動

物投與，以至少部分地預防、抑制、控制及/或減輕與該化學療法相關之食慾喪失。較佳地，亦增加瘦肌肉質量。

本發明提供治療經歷食慾喪失誘導之重量損失之非人類動物之方法。該方法較佳包含如下之步驟：確定非人類動物正在經歷食慾喪失誘導之重量損失並向非人類動物投與至少一個劑量之含卡普瑞林組合物。在另一實施例中，該方法進一步包括如下之步驟：觀測指示物(例如，食物消耗、體重、瘦肌肉質量、胰島素樣生長因子之含量、生長激素等)或自非人類動物獲得樣品並量測樣品中血漿標誌物之量(例如，胰島素樣生長因子之含量、生長激素等)。在一些實施例中，可根據樣品中之血漿標誌物之量調整含卡普瑞林組合物之劑量。在其他實施例中，可向非人類動物投與該組合物，直至該動物增加足夠量之重量為止。在一些實施例中，該血漿標誌物可係胰島素樣生長因子-1、皮質醇、卡普瑞林及其組合中之至少一者。例如，在某些實施例中，將含卡普瑞林組合物之劑量增加至誘導樣品中胰島素樣生長因子-1之量增加之含量。在一些實施例中，可降低含卡普瑞林組合物之劑量，以相應降低樣品中皮質醇之量。在另一實施例中，該方法進一步包含自非人類動物獲得血清樣品之步驟，其中可視情況針對某些血漿標誌物之含量或某些血漿標誌物之含量隨時間之變化分析血清樣品。

本發明另外提供在非人類動物中治療食慾喪失之醫藥組合物。該醫藥組合物較佳包含治療有效量之卡普瑞林及至少一種載劑。視情況，該醫藥組合物亦包括矯味劑或遮味劑(例如，甜味劑、鹹味劑、苦味劑、酸味劑等)中之至少一者。此外，在某些實施例中，該醫藥組合物包括乳化劑或稠化劑或其組合。例如，該醫藥組合物較佳包含約0.01重量/體積%至約10重量/體積%之乳化劑及/或稠化劑，其中預期諸如0.03重量/體積%、0.2重量/體積%、0.4重量/體積%、0.6重量/

體積%、0.8重量/體積%、1.0重量/體積%、2重量/體積%、3重量/體積%、4重量/體積%、5重量/體積%、6重量/體積%、7重量/體積%、8重量/體積%、9重量/體積%及10重量/體積%之乳化劑及/或稠化劑等值。卡普瑞林之治療有效量較佳包括介於每公斤非人類動物體重約0.2與6毫克之卡普瑞林之間之濃度。另外，該組合物中卡普瑞林之濃度可提供為0.5 mg、0.8 mg、1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg、4.0 mg、5.0 mg、6.0 mg或其間之值，其中卡普瑞林之量係每公斤動物體重計。在本發明之另一實施例中，該醫藥組合物包括載劑，且該劑量之體積可含於用於經口投與之注射器內。在較佳實施例中，含卡普瑞林組合物包含足量的卡普瑞林以在大約2小時之T_{max}達成每毫升血漿大約150奈克之卡普瑞林或其代謝物之C_{max}。本發明之醫藥組合物可經調配用於經口、靜脈內、肌內及/或皮下投與。在包含載劑之實施例中，該載劑可包含可與卡普瑞林混合之鹽或緩衝溶液。較佳地，包含鹽或緩衝溶液之實施例可經由靜脈內或皮下投與來投與。本發明之醫藥組合物之較佳劑量係以每公斤體重約1毫克、約3毫克、約4.5毫克及/或約6毫克之卡普瑞林之劑量提供。較佳向非人類動物一天至少一次或每天至少兩次投與本發明之醫藥組合物之劑量並持續預定時期，同時預期其他後續劑量。在一實施例中，投與之預定時期係約7天。

本發明提供在伴侶動物中治療重量損失之又一方法。較佳地，亦提供構建動物或家畜之瘦肌肉質量之方法。該方法較佳包括如下之步驟：確定伴侶動物正在經歷重量損失並向該動物投與至少一個劑量之含卡普瑞林組合物。在又一實施例中，該方法包括使用注射器向該動物投與該組合物之步驟。該方法視情況包括評估動物之一或多種與重量損失相關之血漿標誌物的其他步驟。較佳地，鑒於對一或多種血漿標誌物之評估調整含卡普瑞林組合物之劑量。該等血漿標誌物較佳

包括(但不限於)胰島素樣生長因子-1、皮質醇、卡普瑞林及其組合。例如，可視動物中所存在之血漿標誌物之含量來增加或降低含卡普瑞林組合物之劑量。較佳地，每天至少一次或兩次向伴侶動物投與本發明之醫藥組合物。組合物之較佳劑量包括介於每公斤伴侶動物或家畜體重約0.2至約6毫克之卡普瑞林之間之濃度。另外，該組合物中卡普瑞林之濃度可提供為0.5 mg、0.8 mg、1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg、4.0 mg、5.0 mg、6.0 mg或其間之值，其中卡普瑞林之量係每公斤動物體重計。在一實施例中，含卡普瑞林之組合物包含足量之卡普瑞林以在大約2小時之Tmax達成每毫升血漿大約150奈克之卡普瑞林或其代謝物之Cmax。較佳地，藉由經口、靜脈內、肌內、皮下或腹膜內投與來向伴侶動物投與該組合物。在另一實施例中，評估指示物以確定該動物是否需要後續劑量或增加量之含卡普瑞林組合物。該等指示物包括(但不限於)重量變化、重量增加、重量損失、食物攝入變化及瘦肌肉質量增加或降低。

本發明亦提供用於在非人類動物中治療食慾喪失誘導之重量損失之套組。該套組較佳包括注射器及包含包括卡普瑞林之醫藥組合物的容器。該套組亦較佳包括指導使用者自該容器取出一劑量之組合物並向該非人類動物投與該劑量之說明書。該說明書較佳指導使用者使用注射器自該容器取出約一劑量之醫藥組合物並利用注射器向該非人類動物投與該約一劑量之醫藥組合物。該套組中所包括之該醫藥組合物較佳經調配用於經口、靜脈內、肌內及/或皮下投與。

本發明之又一方法提供利用可誘導非人類動物之健康重量增加之醫藥組合物治療非人類動物(例如，家畜)，其中非人類動物包括(但不限於)伴侶動物及家畜。例如，較佳在向非人類動物投與本發明之醫藥組合物後誘導有效及/或經改良之重量增加。在其中向家畜投與醫藥組合物之實施例中，家畜較佳構建瘦肌肉質量。可經由一或多種

投與途徑向非人類動物投與本發明之醫藥組合物。投與途徑較佳係選自由(但不限於)經口、靜脈內或以安置於家畜之皮膚或或肌肉組織內之植入物形式組成之群。或者，可將本發明之醫藥組合物與提供給非人類動物用於生計之飼料混合。在又一替代實施例中，可以丸劑、錠劑、植入物、貼劑、薄膜、注射劑、栓劑、經皮、用於食物產品之噴霧、液體填充注射器等或其組合之形式投與該組合物。在一些實施例中，該組合物可作為食物產品(例如，家畜飼料)之一部分向家畜投與，以使得正常飼餵過程導致向家畜投與該組合物。另外，該組合物可以介於每公斤家畜體重0.2毫克至6.0毫克之卡普瑞林之間之劑量向家畜投與。另外，該組合物中卡普瑞林之濃度可提供為0.5 mg、0.8 mg、1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg、4.0 mg、5.0 mg、6.0 mg或其間之值，其中卡普瑞林之量係每公斤動物體重計。較佳地，在投與本發明之醫藥組合物後，非人類動物(例如家畜)呈現增加瘦肌肉質量。較佳地，構建瘦肌肉質量導致經改良之用於向下游消費者銷售之肉類生產。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物係以適於在狗或貓中治療食慾喪失之經口醫藥組合物形式提供。較佳地，該經口醫藥組合物包括治療有效量之卡普瑞林。卡普瑞林之治療有效量較佳包含每公斤狗或貓之體重約0.2毫克至約4毫克之卡普瑞林之濃度。然而，卡普瑞林之濃度亦可包含每公斤狗或貓之體重約0.5 mg、0.8 mg、1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、2.5 mg、3.0 mg及約4.0 mg卡普瑞林之量。

本發明亦提供在伴侶動物中治療或預防肝脂肪代謝障礙之方法。較佳地，伴侶動物係貓，然而，本發明並非如此受限，且可包括其他伴侶動物，例如(但不限於)狗。該方法較佳包括向伴侶動物投與治療有效量之含卡普瑞林組合物之步驟。可使用選自(但不限於)注射器、噴霧、丸劑或錠劑之投與模式經口投與該組合物，或可非經腸投與該組合物。該組合物之較佳劑量包括每公斤伴侶動物體重約2毫克

至約4毫克之卡普瑞林之濃度。然而，卡普瑞林之濃度亦可包含每公斤狗或貓之體重約0.5 mg、0.8 mg、1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、2.5 mg、3.0 mg及約4.0 mg卡普瑞林之量。在較佳實施例中，含卡普瑞林組合物包含足量的卡普瑞林以在大約2小時之 T_{max} 處達成每毫升血漿大約150奈克之卡普瑞林或其代謝物之 C_{max} 。

本發明亦提供在非人類動物中治療食慾喪失之方法。該方法較佳包括如下之步驟：每天至少一次向非人類動物投與醫藥組合物，直至發生足夠重量增加為止。在一些態樣中，足夠重量增加包括相對於非人類動物在接受該醫藥組合物前之體重5%、10%或20%重量增加。較佳地，該醫藥組合物包括每公斤非人類動物體重大約3毫克之卡普瑞林。

另外，本發明亦提供維持伴侶動物之體重之方法。該方法較佳包括如下之步驟：向伴侶動物投與一定量之含卡普瑞林組合物並監測伴侶動物之重量以確定動物體重正得以維持。在一實施例中，每兩天至少一次向該伴侶動物投與該組合物並持續約一個月之時期。該醫藥組合物之較佳劑量包括每公斤伴侶動物體重0.2毫克之卡普瑞林之濃度。在又一實施例中，可經口投與或作為咀嚼物、零食或食物產品之一部分投與該組合物。

亦提供藉由投與醫藥組合物及載劑來達成期望藥物動力值之方法。作為該方法之一部分投與之組合物較佳包括足量的卡普瑞林以在大約2小時之 T_{max} 處達成每毫升血漿大約150奈克之卡普瑞林或其代謝物之 C_{max} 。或者，該組合物包括足量的卡普瑞林以在大約25分鐘之 T_{max} 處達成每毫升血漿大約905奈克之卡普瑞林或其代謝物之 C_{max} 。較佳地， T_{max} 係約25分鐘至2小時，其中 T_{max} 可係25分鐘、30分鐘、1小時或2小時。 C_{max} 較佳係在約100 ng/mL至約1000 ng/mL之範圍內。

除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與歸檔時熟習本發明所屬技術領域者通常所瞭解之含義相同之含義。若明確定義，則本文中所提供之定義優先於任何詞典或外來定義。另外，除非上下文另有要求，否則單數術語應包括複數，且複數術語應包括單數。在本文中，除非另有說明，否則使用「或」意指「及/或」。本文中所提及之所有專利及出版物均以引用方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

圖1係繪示介於第一卡普瑞林治療方案(每天兩次投與每公斤體重3毫克之卡普瑞林)、第二卡普瑞林治療方案(每天一次投與每公斤體重6毫克之卡普瑞林)及陰性對照之間比較之線圖。

圖2係繪示僅來自雄性比格魯犬(beagle)之**圖1**食物攝入數據之線圖。

圖3係繪示僅來自雌性比格魯犬之**圖1**食物攝入數據之線圖。

圖4係繪示介於第一卡普瑞林治療方案、第二卡普瑞林治療方案及陰性對照之間之比較之線圖。

圖5係繪示介於第一卡普瑞林治療方案、第二卡普瑞林治療方案及陰性對照之間之比較之線圖。

圖6係繪示僅來自雄性比格魯犬之於**圖5**中所繪示之相對於基線數據之重量增加的線圖。

圖7係繪示僅來自雌性比格魯犬之於**圖5**中所繪示之相比於基線數據之重量增加的線圖。

圖8係繪示利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖9係繪示僅來自雄性比格魯犬之於**圖8**中所繪示之卡普瑞林血清濃度之線圖。

圖10係繪示僅來自雌性比格魯犬之於**圖8**中所繪示之卡普瑞林血清濃度之線圖。

圖11係繪示在治療第一天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的線圖。

圖12係繪示在治療第二天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的線圖。

圖13係繪示在治療第四天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的線圖。

圖14係繪示在治療第七天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的線圖。

圖15係繪示在完成該等治療方案後三天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的條形圖。

圖16係繪示在治療第一天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之生長激素濃度之量測的線圖。

圖17係在治療第二天繪示利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之生長激素濃度之量測的線圖。

圖18係繪示在治療第四天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之生長激素濃度之量測的線圖。

圖19係繪示在治療第七天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之生長激素濃度之量測的線圖。

圖20係繪示在完成該等治療方案後三天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之生長激素濃度之量測的條形圖。

圖21係繪示在治療第一天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖22係繪示在治療第二天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖23係繪示在治療第七天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖24 係繪示在完成該等治療方案後三天利用第一治療方案、第二治療方案及陰性對照治療之雄性及雌性狗中之血清中之皮質醇濃度之量測的條形圖。

圖25係繪示測試第一卡普瑞林治療方案與陽性對照(即，靜脈內投與)及兩種矯味調配物之組合之實驗之結果的線圖，如藉由雄性及雌性比格魯犬之血清中經8小時之卡普瑞林濃度所量測。

圖26係繪示測試第一卡普瑞林治療方案與其他三種矯味調配物之組合實驗之結果的線圖，如藉由雄性及雌性比格魯犬之血清中經8小時之卡普瑞林濃度所量測。

圖27係繪示來自結果繪示於**圖25**及**26**中之實驗之雄性及雌性比格魯犬中之胰島素樣生長因子-1之血清濃度的條形圖。

圖28係繪示測試第一卡普瑞林治療方案與四種矯味調配物之組合之實驗之結果的線圖，如藉由雄性及雌性比格魯犬之血清中經8小時之卡普瑞林濃度所量測。

圖29係繪示來自結果繪示於**圖28**中之實驗之雄性及雌性比格魯犬中之胰島素樣生長因子-1之血清濃度的條形圖。

圖30係繪示比格魯犬因應接受卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案所消耗之總體食物的條形圖。

圖31係繪示比格魯犬因應接受卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案所消耗之日平均食物的線圖。

圖32係繪示已接受卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案之比格魯犬之平均體重的線圖。

圖33係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天比格魯犬之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖34係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第7天比格魯犬之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖35係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天比格魯犬之血清中之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的線圖。

圖36係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第4天比格魯犬之血清中之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的線圖。

圖37係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第7天比格魯犬之血清中之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的線圖。

圖38係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療7天及在不治療情況下三天後(即，第10天)比格魯犬之血清中之胰島素

樣生長因子-1濃度之量測的條形圖。

圖39係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天比格魯犬之血清中之生長激素濃度之量測的線圖。

圖40係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第4天比格魯犬之血清中之生長激素濃度之量測的線圖。

圖41係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第7天比格魯犬之血清中之生長激素濃度之量測的線圖。

圖42係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療7天及在不治療情況下三天後(即，第10天)比格魯犬之血清中之生長激素濃度之量測的條形圖。

圖43係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天比格魯犬之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖44係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第4天比格魯犬之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖45係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第7天比格魯犬之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖46係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療7天及在不治療情況下三天後(即，第10天)比格魯犬之血清中之皮質醇濃度之量測的條形圖。

圖47係繪示已接受每公斤體重0.75毫克之卡普瑞林之靜脈內注射之貓中之卡普瑞林經12小時之血清濃度的線圖。

圖48係繪示已接受每公斤體重3毫克之卡普瑞林之經口投與之貓中之卡普瑞林經12小時之血清濃度的線圖。

圖49係繪示已接受卡普瑞林之靜脈內及經口投與之貓中之胰島素樣生長因子-1之血清濃度的條形圖。

圖50係繪示貓因應接受卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案

所消耗之日平均食物的線圖。

圖51係繪示已接受卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案之貓之平均體重之條形圖。

圖52係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天貓之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖53係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第4天貓之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖54係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後三天貓中之卡普瑞林之血清濃度的條形圖。

圖55係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天貓之血清中之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的線圖。

圖56係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第4天貓之血清中之胰島素樣生長因子-1濃度之量測的線圖。

圖57係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療7天及在不治療情況下三天後(即，第10天)貓中之胰島素樣生長因子-1之血清濃度的條形圖。

圖58係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天貓之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖59係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第4天貓之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖60係繪示利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療7天及在不治療情況下三天後(即，第10天)三天貓中之皮質醇之血清濃度的條形圖。

圖61係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療動物之實驗期間動物所消耗之食物之量測的線圖。

圖62係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療

後第1天動物中之卡普瑞林之血清濃度的線圖。

圖63係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第7天動物中之卡普瑞林之血清濃度的線圖。

圖64A係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天動物中之IGF-1之血清濃度的線圖。

圖64B係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第4天動物中之IGF-1之血清濃度的線圖。

圖65係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第7天動物中之IGF-1之血清濃度的線圖。

圖66係繪示在利用卡普瑞林組合物治療7天及在不治療情況下2天後(即，第9天)動物中之IGF-1之血清濃度的條形圖。

圖67係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天動物中之生長激素之血清濃度的線圖。

圖68係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第4天動物中之生長激素之血清濃度的線圖。

圖69係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第7天動物中之生長激素之血清濃度的線圖。

圖70係繪示在利用卡普瑞林組合物之治療方案治療7天及在不治療情況下2天後(即，第9天)動物中之生長激素之血清濃度的條形圖。

圖71係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第1天動物中之皮質醇之血清濃度的線圖。

圖72係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第4天動物中之皮質醇之血清濃度的線圖。

圖73係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同濃度及治療方案治療後第7天動物中之皮質醇之血清濃度的線圖。

圖74係繪示在利用卡普瑞林組合物之治療方案治療7天及在不治

療情況下2天後(即，第9天)動物中之皮質醇之血清濃度的條形圖。

圖75係繪示在比較含卡普瑞林組合物之兩種調配物之5天研究期間動物之平均重量增加的條形圖。

圖76係繪示在比較含卡普瑞林組合物之兩種調配物期間動物之食物消耗的線圖。

圖77係繪示在利用含卡普瑞林組合物之兩種調配物治療後第5天動物中之卡普瑞林之平均血清濃度的線圖。

圖78係繪示在利用含卡普瑞林組合物之兩種調配物治療後第5天動物中之平均血清IGF-1濃度之條形圖。

圖79係繪示接受含卡普瑞林組合物之經口投與之貓中經6天時期之可接受性觀測結果的圖表。

圖80係繪示接受含卡普瑞林組合物之經口投與之貓中經6天時期之可接受性觀測結果的圖表。

圖81係繪示接受含卡普瑞林組合物之經口投與之貓中經6天時期之可接受性觀測結果的圖表。

圖82係繪示接受含卡普瑞林組合物之經口投與之貓中經6天時期之可接受性觀測結果的圖表。

圖83係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同調配物治療動物之實驗期間動物之體重量測之條形圖。

圖84係繪示在接受含卡普瑞林組合物之經口投與之貓中在6天時期之前及在其期間食物攝入之量測的圖表。

圖85係繪示在接受含卡普瑞林組合物之經口投與之貓中在6天時期之前及在其期間食物攝入(克)之量測的圖表。

圖86係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同調配物治療動物之實驗期間動物所消耗之食物之量測的線圖。

圖87係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同調配物治療後第6天動

物中之卡普瑞林之血清濃度的線圖。

圖88係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同調配物治療後第6天動物中之IGF-1之血清濃度的條形圖。

圖89係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同劑量之調配物治療動物之實驗之第1天及第8天期間動物之體重量測的線圖。

圖90係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同劑量之調配物治療動物之實驗之第1天及第8天期間動物之體重量測的條形圖。

圖91係繪示在利用卡普瑞林組合物之不同劑量之調配物治療動物之實驗期間動物所消耗之食物之量測的線圖。

圖92係繪示圖89至91之實驗之食物消耗變化與體重變化之間之相關性的線圖。

圖93繪示貓因應接受不同濃度之卡普瑞林組合物之日平均食物消耗的線圖。

圖94係繪示已接受不同濃度之卡普瑞林組合物之貓之平均體重的條形圖。

圖95係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療後第1天貓之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖96係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療後第10天貓之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖97係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療後第1天貓之血清中之IGF-1濃度之量測的線圖。

圖98係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療後第10天貓之血清中之IGF-1濃度之量測的線圖。

圖99係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療10天及在不治療情況下2天後(即，第12天)貓之血清中之IGF-1濃度之量測的條形圖。

圖100係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療10天及在不治療情況下5天後(即，第15天)貓之血清中之IGF-1濃度之量測的條形圖。

圖101係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療後第1天貓之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖102係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療後第10天貓之血清中之皮質醇濃度之量測的線圖。

圖103係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療10天及在不治療情況下2天後(即，第12天)貓之血清中之皮質醇濃度之量測的條形圖。

圖104係繪示在利用不同濃度之卡普瑞林組合物治療10天及在不治療情況下5天後(即，第15天)貓之血清中之皮質醇濃度之量測的條形圖。

圖105係繪示在以0.75 mg/kg之濃度接受卡普瑞林之靜脈內投與後第0天(即，實驗之第一天)貓之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖106係繪示在以3.0 mg/kg之濃度接受卡普瑞林之經口投與後第0天(即，實驗之第一天)貓之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖107係繪示在接受卡普瑞林組合物之不同治療後第0天(即，實驗之第一天)貓之血清中之IGF-1濃度之量測的條形圖。

圖108係繪示接受卡普瑞林組合物之靜脈內投與之貓中之藥物動力學數據的表。

圖109係繪示接受卡普瑞林組合物之經口投與之貓中之藥物動力學數據的表。

圖110係繪示在14天實驗期間已暴露至使用卡普瑞林組合物之不同治療之貓之體重量測的條形圖。

圖111係繪示在14天實驗期間食物攝入量測之線圖。

圖112係繪示在以0.75 mg/kg之劑量接受卡普瑞林之靜脈內投與或以2 mg/kg之劑量接受卡普瑞林之皮下投與後第0天(即，實驗之第一天)貓之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖113係繪示在以2 mg/kg之劑量接受卡普瑞林之皮下投與並持續14天後第13天(即，實驗之第14天)貓之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖114係繪示在接受卡普瑞林組合物之靜脈內投與後第0天(即，實驗之第一天)貓之血清中之IGF-1濃度之量測的條形圖。

圖115係繪示在接受經皮下投與卡普瑞林之治療方案後第0天(即，實驗之第一天)及第13天(即，實驗之第14天)貓之血清中之IGF-1濃度之量測的條形圖。

圖116係繪示在以0.75 mg/kg之劑量接受卡普瑞林之靜脈內投與或以2 mg/kg之劑量接受卡普瑞林之皮下投與後第0天(即，實驗之第一天)貓之血清中之卡普瑞林濃度之量測的線圖。

圖117係繪示接受卡普瑞林組合物之靜脈內投與之貓中之藥物動力學數據的表。

圖118係繪示接受卡普瑞林組合物之皮下投與之貓中之藥物動力學數據的表。

【實施方式】

本文中所提供之組合物可用於在動物(包括伴侶動物)中治療、預防、減輕及/或控制食慾喪失誘導之重量損失，並用於馬類、家畜、各種哺乳動物及禽類物種。例如，家畜包括可用於食物生產之任何非人類動物，其包括(但不限於)牛類物種、綿羊類物種、豬類物種及產物(例如，源自於肌肉之肉)可由人類消耗之其他動物。較佳地，在向非人類動物投與本發明之醫藥組合物時，該組合物誘導一或多種可使

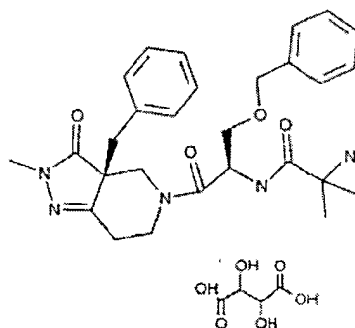
非人類動物經歷空腹感之分子之產生。在一實施例中，提供增加一或多種使動物經歷空腹感之分子之產生之方法。該方法較佳包括向呈現食慾喪失之動物投與包含卡普瑞林之組合物之步驟。

亦提供增加瘦肌肉質量之方法。該方法較佳包括投與包含卡普瑞林之組合物之步驟。較佳地，向非人類動物投與含卡普瑞林組合物誘導一或多種增加瘦肌肉質量之分子。在一實施例中，因由含卡普瑞林組合物投與所導致之增加之空腹感所消耗之食物係用於構建瘦肌肉，替代大量脂肪沈積。本發明之組合物較佳使瘦肌肉質量增加至少5%、至少10%或至少15%。在其中該動物係家畜之實施例中，較佳將含卡普瑞林組合物噴霧於家畜之飼料上或納入至其中。本發明之醫藥組合物較佳包含饑餓素激動劑，例如(但不限於)卡普瑞林。較佳地，本發明之醫藥組合物包括至少一種矯味劑或遮味劑。如下文更詳細闡述，本發明之一實施例提供意欲用於非經口投與之醫藥組合物，且由此，該醫藥組合物不包括矯味劑或遮味劑。本發明係至少部分基於如下之發現：患有食慾喪失誘導之重量損失並接受一或多個劑量之本發明醫藥組合物之伴侶動物及家畜之治療呈現增加之體重、增加之食物消耗及一或多種相關蛋白質及/或其他分子(例如但不限於胰島素樣生長因子-1 (在下文中「IGF-1」)、生長激素(在下文中「GH」)及/或皮質醇)之增加之血清含量。因此，本發明提供增加動物之體重之方法，該方法包含向有需要之動物投與包含卡普瑞林之組合物之步驟。亦提供增加動物之食物消耗之方法，該方法包含向有需要之動物投與包含卡普瑞林之組合物之步驟。

另外，增加一或多種相關蛋白質及/或其他分子(用作血漿標誌物，例如但不限於胰島素樣生長因子-1 (在下文中「IGF-1」)、生長激素(在下文中「GH」)及/或皮質醇)之血清含量之方法包含向有需要之動物投與包含卡普瑞林之組合物之步驟。在一實施例中，該方法進

一步包含測定動物之血液中之血漿標誌物之濃度並監測動物之血流中之血漿標誌物隨時間之濃度之步驟。較佳地，該方法進一步包括向動物投與卡普瑞林組合物直至血液中之血漿標誌物之濃度相對於動物中之血漿標誌物之初始濃度增加之點為止之步驟。

本發明之提供食慾喪失誘導之重量損失之管理之組合物較佳係包括卡普瑞林，其包括卡普瑞林之任何外消旋體、多型體、鏡像異構體、鹽及任何其他適宜的醫藥上可接受之衍生物。例如，在一些態樣中，該組合物可包括美國專利第6,482,825號、第6,852,722號或第6,306,875號中所揭示之任何活性成份，該等專利全部以引用方式全文併入本文中。特定而言，卡普瑞林亦稱為2-胺基-N-[2-(3aR-苄基-2-甲基-3-側氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基-1R-苄基氧基甲基-2-側氧基-乙基]-異丁醯胺-L-酒石酸酯。另外，卡普瑞林具有以下化學結構。



在一些伴侶動物及家畜中，饑餓素係主要於胃及消化道之其他部分中產生且為饑餓素受體(其亦稱為生長激素分泌素受體(GHS-R))之內源性配體之激素。GHS-R可在多種組織中表現，包括神經組織，例如(但不限於)腦垂體及下視丘。饑餓素在動物(包括伴侶動物及家畜)之血液中呈現相對較短半衰期(例如，大約10分鐘)，且在進餐完之後不久即在血液中開始累積。因此，自動物之最後進餐之時期愈長，動物之血液中之饑餓素之濃度愈高。此外，在足量之饑餓素結合下視丘中之GHS-R後，動物可使感覺饑餓，此刺激食物攝入。

除結合下視丘中之GHS-R以外，使饑餓素循環亦可結合腦垂體中之GHS-R以刺激GH之釋放。另外，除釋放源於結合腦垂體中之GHS-R之饑餓素之GH以外，動物在整個晝夜節律週期中自然分泌GH。儘管此自然釋放在動物之整個生命中保持不變，但GH之釋放量級在動物生命期間減小。所釋放之GH可在伴侶動物中循環，此可誘導IGF-1產生並分泌進入循環。循環IGF-1含量之增加可誘導瘦肌肉生長，此可與增加之強度、精力及身體狀況相關。此外，除誘導GH產生以外，饑餓素亦可誘導皮質醇之產生，皮質醇已顯示增加脂肪組織之脂肪沈積之可能性。

當向動物(例如伴侶動物或家畜)投與時，卡普瑞林可起GHS-R激動劑之作用以控制食慾喪失、重量損失、厭食症及/或惡病質。具體而言，卡普瑞林之投與可誘導食慾刺激及GH分泌。不同於內源性饑餓素，卡普瑞林通常在循環中呈現較長半衰期，且不同於外源性饑餓素，卡普瑞林可經口投與。在本發明之一些實施例中，較佳向動物經口投與卡普瑞林組合物。然而，如下文更詳細論述，卡普瑞林組合物亦可經由其他途徑投與，包括(但不限於)例如，靜脈內、腹膜內、肌內、鞘內、皮下及任何其他適宜投與途徑。

此外，在一些實施例中，除卡普瑞林以外，本發明之醫藥組合物包含饑餓素樣化合物(例如，GHS-R之激動劑)。該等組合物可有效治療及/或至少部分地減輕食慾喪失誘導之重量損失。例如，至少一些非卡普瑞林饑餓素樣化合物可以類似方式結合至GHS-R以誘導空腹感並刺激接受該等化合物之動物之食物攝入。出於本發明之目的，GHS-R之任何適宜激動劑可用於本發明之醫藥組合物。

卡普瑞林之藥理學作用機制以類似於饑餓素之機制之方式運行。例如，投與後，卡普瑞林結合至GHS-R，即可活化蛋白激酶C並刺激GH自腦垂體釋放從而可導致循環GH升高之G蛋白偶合受體。然

後，GH可引起IGF-1之釋放，IGF-1可誘導對腦垂體之負反饋，從而減少或抑制GH釋放。如先前所提及，IGF-1亦用於增加瘦體質量。此外，卡普瑞林之投與可補充在動物之生命期間GH之減少之自然釋放。另外，由循環IGF-1引起之負反饋亦可減少循環皮質醇之含量，從而至少部分地減少增加之脂肪沈積之可能性。

類似地，卡普瑞林之相同藥理學作用機制適於使用該組合物用於基於非食慾喪失之治療。例如，相同過程可發生在投與該組合物之健康或相對健康家畜中。特定而言，可期望誘導健康家畜之健康、有效且經改良之肌肉質量生長，此可產生源於家畜之產品(例如，肉)之較大零售價值。具體而言，銷售源於家畜之產品之個人可投與一或多個組合物劑量以誘導增加之肌肉質量，此與可用於轉售之源於家畜之產品之較大數量相對應。此外，如下文更詳細闡述，該組合物可作為食物日攝入之一部分向家畜投與以需要較少努力來向家畜提供該組合物。

在一些實施例中，卡普瑞林係以一或多種濃度包括於食慾喪失控制組合物內。在一些以下實施例中，卡普瑞林至少部分地溶解於水性溶劑(例如，去離子水及/或純淨水)中。例如，在一些實施例中，食慾喪失控制組合物內卡普瑞林之濃度較佳係在每公斤動物體重約0.01毫克之卡普瑞林(在下文中「mg/kg」)至約75 mg/kg之範圍內。例如，在一些實施例中，卡普瑞林濃度較佳係在約0.1 mg/kg至約7.5 mg/kg之範圍內。在一實施例中，卡普瑞林濃度之範圍較佳介於約0.75 mg/kg至約6 mg/kg之間。進一步舉例而言，在一些實施例中，卡普瑞林之濃度較佳係0.75 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、3.0 mg/kg、4.0 mg/kg、5.0 mg/kg、6.0 mg/kg及其間之任何濃度中之至少一者。另外，在一些實施例中，如下文進一步詳細闡述，卡普瑞林可至少部分地溶解於水性溶劑中，且該醫藥組合物可包含其他非活性成份，例如

防腐劑、乳化劑及/或稠化劑、甜味劑、矯味劑、遮味劑及/或其他載劑材料。

此外，在一些實施例中，食慾喪失控制組合物內卡普瑞林之濃度至少部分地取決於投與途徑及/或在預定時期內向伴侶動物或家畜投與該組合物之次數。例如，該組合物之一或多種調配物係經設計用於注射投與。因此，該組合物內之卡普瑞林可直接遞送至循環系統(例如，經由靜脈內投與)，從而避開於消化道中吸收之需要。因此，相對於經口調配物，更大量之卡普瑞林可達到期望標靶(例如，GHS-R)，從而導致較低必需濃度之呈滅菌可注射形式之卡普瑞林。在其他實施例中，每天一次或多次經口投與食慾喪失控制組合物。例如，可以溶液、固體或較佳黏性液體調配物形式投與該組合物。相應地，每天向伴侶動物投與該組合物之次數愈多，產生期望結果所需要之卡普瑞林之量愈少。

僅舉例而言，在一些實施例中，動物之給藥可分成多個治療方案，此取決於動物之適應症之嚴重性。在一些實施例中，動物可接受0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.33 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2 mg/kg、2.5 mg/kg、3 mg/kg、3.5 mg/kg、4 mg/kg、4.5 mg/kg、5 mg/kg、5.5 mg/kg或6 mg/kg給藥方案。此外，一些該等給藥方案可呈固體或液體調配物之形式。例如，一些動物(例如，狗)可接受一或多種固體經口調配物，例如經調配用於經由膠囊、膠囊錠、凝膠樣液體(即，黏性液體)、丸劑、囊片、錠劑、或其他固體、液體或霧化形式投與之食慾喪失控制組合物。例如，膠囊或其他形式可包括不同濃度之卡普瑞林以使得向複數種重量之動物給藥成為可能(即，由於卡普瑞林給藥至少部分地取決於動物之重量)。僅舉例而言，在一些實施例中，可利用20 mg/膠囊、35 mg/膠囊及75 mg/膠囊之卡普瑞林濃度製造膠囊。因此，可向需要治療之動物投與

不同組合之膠囊，以向動物提供必需劑量之卡普瑞林。僅舉例而言，大約15 kg重且給予3 mg/kg治療方案之動物將需要每劑量約45 mg之卡普瑞林。因此，動物可接受兩個20 mg膠囊以提供接近45 mg之卡普瑞林劑量(即，具有介於基於動物重量5毫克與10毫克之間之期望劑量或在給藥範圍內)。可以類似方式治療其他大小且給予其他治療方案之其他動物以提供有效量之卡普瑞林。

在一個較佳實施例中，卡普瑞林之劑量包含足以在大約2小時之T_{max}達成每毫升血漿大約150奈克之卡普瑞林或其代謝物之C_{max}之量。在一個替代實施例中，卡普瑞林之劑量包含足以在大約25分鐘之T_{max}達成每毫升血漿大約905奈克之卡普瑞林或其代謝物之C_{max}之量。在個別動物中T_{max}較佳可發生在30分鐘、1小時或2小時時間間隔，其中達到T_{max}之範圍係約30分鐘至2小時。較佳地，C_{max}介於100 ng/mL至1000 ng/mL之間，然而，此在不同動物中變化，因而C_{max}可能甚至更高。較佳地，C_{max}係約100 ng/mL、約200 ng/mL、約300 ng/mL、約400 ng/mL、約500 ng/mL、約600 ng/mL、約700 ng/mL、約800 ng/mL、約900 ng/mL及約1000 ng/mL。

在一些實施例中，所選擇之給藥方案可至少部分地與治療目標相關。例如，在一些情況下，可期望提供劑量給正經歷食慾喪失之顯著副作用或正經治療以更有效且有效力地生長瘦肌肉之動物。另外，在一些情況下，可期望提供動物用於維持目前重量及肌肉質量之劑量。由此，該等維持劑量可定期給予(例如，每週一次、每個月一次、每兩個月一次、每隔一天一次持續一個月等)，且可包含較小劑量之卡普瑞林(例如0.2 mg/kg)，以使得該投與產生減少食慾喪失及/或增加瘦肌肉質量之益處，但不會達到較高劑量相同之程度。

另外，食慾喪失控制組合物之一些實施例包含液體經口調配物，可以類似於以上固體經口調配物之方式使用。另外，該等液體調

配物可於注射器中投與或噴霧於動物食物、零食或咀嚼物上。在動物係家畜之實施例中，該食慾喪失控制組合物較佳噴霧於飼料上或納入飼料中。例如，可製備該液體調配物以於液體調配物內包含以下濃度之卡普瑞林：20 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL或60 mg/mL。與上文所論述固體調配物類似，不同濃度之液體調配物可用於使得向複數種重量之動物給藥成為可能(即，由於卡普瑞林給藥至少部分地取決於動物之重量)。因此，可向動物投與不同體積之不同溶液以提供所需劑量之卡普瑞林。僅舉例而言，大約15 kg重且給予3 mg/kg治療方案之動物將需要每劑量約45 mg之卡普瑞林。因此，該動物可接受約2.3 mL之20 mg/mL溶液或1.1 mL之40 mg/mL溶液以提供接近45 mg之劑量之卡普瑞林。類似地，若向相同動物給予4.5 mg/kg治療方案，則該動物可接受2.3 mL之30 mg/mL溶液或1.1 mL之60 mg/mL溶液以提供接近67.5 mg之劑量之卡普瑞林(即，於此治療方案上15 kg動物應接受之劑量)。可以類似方式治療其他大小且給予其他治療方案之其他動物以提供有效量之卡普瑞林。

在一些實施例中，該食慾喪失控制組合物可使用複數種投與途徑中之任一者投與。該食慾喪失控制組合物可經口、非經腸及/或局部投與。例如，在一些實施例中，該食慾喪失控制組合物可經口調配成液體及/或固體調配物，以使得該組合物可使用噴霧、注射器、丸劑、錠劑、囊片、膠囊錠或另外基於液體之投與方案中之至少一者投與。在其他實施例中，該組合物可經調配用於經由皮下、真皮內、靜脈內、肌內、顱內、腹膜內或鞘內投與(例如，經由注射劑或組合物分散幫浦)來投與。例如，在一些實施例中，該組合物可調配成可經組態用於卡普瑞林之延長釋放(例如，經數天至數月之時期之釋放)之非經腸投與儲積調配物。此外，該組合物可以與動物之皮膚或其他組織接觸且因此通過其吸收之凝膠形式投與。或者，該組合物可使用電

泳系統投與以驅使該組合物進入動物之循環中。

在又其他實施例中，該組合物可經調配用於經皮及/或經黏膜投與(例如，經由應用於動物之表皮之類薄膜或貼劑)。另外，在一些實施例中，該食慾喪失控制組合物可經鼻內或以一或多種栓劑之形式投與。在一些實施例中，該組合物可調配成可安置於動物之軟組織內之植入物。例如，含組合物植入物可植入動物之皮膚、皮下及/或肌肉組織中用於延長釋放。此外，該組合物亦可經調配以「點上型(spot-on)」方式向動物之皮膚投與。在又其他實施例中，該食慾喪失控制組合物可經調配用於業內已知之任何其他適宜投與途徑。

在一些實施例中，該組合物可作為日飼餵方案之一部分向動物投與。例如，該組合物可經調配以與意欲由動物消耗之飼料或其他食物產品混合，以使得當動物消耗其日常食物攝入(例如，粗磨穀物或軟性食物)時，該動物亦消耗該組合物。特定而言，該組合物可調配成液體或粉末，以使得在飼餵動物之前，該調配物可施加(例如，噴霧)至用於由動物消耗之食物。此外，在一些實施例中，向動物(例如，伴侶動物或家畜)提供之食物可提供有已與食物產品混合之醫藥組合物，以使得動物之護理人僅需向動物提供含藥食物。

在一些實施例中，向動物(例如，伴侶動物或家畜)提供之其他食物產品可補充有卡普瑞林組合物。例如，軟性或硬性零食或咀嚼物(例如，生皮或給予動物用於享樂及/或豐富化之其他基於動物之產物)可補充有卡普瑞林組合物，其中將該卡普瑞林組合物納入至零食或咀嚼物中或噴霧至零食或咀嚼物上。在一些態樣中，零食或咀嚼物可以已包括卡普瑞林組合物之形式購得。在其他態樣中，該卡普瑞林組合物可稍後由飼餵動物之個人添加至零食或咀嚼物中。

此外，在一些實施例中，將粗磨穀物、零食及/或咀嚼物與維持位準劑量之含卡普瑞林組合物混合。較佳地，接受維持位準劑量之動

物能夠維持某一位準之食物消耗。例如，如上文所論述，可向動物定期或不定期提供維持劑量(例如，0.2 mg/kg)，以提供較低劑量之活性成份來繼續預防食慾喪失、治療小發生率之食慾喪失或提供低劑量來不斷刺激瘦肌肉生長。藉由與食物產品(例如，粗磨穀物)、零食及/或咀嚼物一起提供該等維持劑量，動物可相對享受接受維持劑量之經歷，以使得在投與過程中損失少許活性成份至不損失活性成份。

在一些實施例中，該組合物係經產生並以套組之形式遞送。該套組較佳包括注射器、一或多個容器，及指導使用者自容器抽取約1個劑量並向動物投與該劑量之說明書。僅舉例而言，在一些實施例中，該組合物可儲存於一或多個容器(例如，無菌瓶)中，自該一或多個容器個體(例如，獸醫及/或護理人/動物所有者)可評估該食慾喪失控制組合物。例如，使用注射器，該個體可自容器抽取約1個劑量之組合物(例如約5毫升)用於向動物投與。在一些實施例中，該個體可固定動物並將注射器置於動物口內(例如口中靠近舌後部之後角落)。在製備後，該個體可按壓注射器之柱塞以將該組合物釋放至動物之口/口腔中，以使得動物咽下該組合物。由於將注射器置於靠近口後部，該動物將幾乎不由自主地咽下該組合物，以使得一些或所有組合物均納於動物之消化道內。在其他實施例中，在自容器取出食慾喪失控制組合物之劑量之前及/或在其之後，可將針黏附至注射器，且可藉助任何先前所提及投與途徑向動物投與該劑量。在又其他實施例中，該食慾喪失控制之組合物可包含固體劑量調配物，以使得可以其他形式(例如，丸劑、囊片、錠劑等)與或不與食物一起給予該組合物。

在一些實施例中，以「即用」調配物形式向個體提供食慾喪失控制組合物。例如，該組合物可於容器中提供，以使得個體不需要對容器進行任何其他添加或以任何方式處理該組合物來製備向動物投與

之組合物。在其他實施例中，該食慾喪失控制組合物可以乳化液體調配物或懸浮液形式提供，以使得可需要添加或實施一或多種其他化合物、賦形劑、其他材料或預備步驟來準備向動物投與之組合物。

在一些實施例中，該組合物包括一或多種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。例如，可能賦形劑或載劑之一些實例包括(但不限於)稀釋劑、黏合劑、填充劑、緩衝劑、pH調節劑、崩解劑、分散劑、穩定劑、防腐劑、鹽溶液及/或著色劑。可根據醫藥科學之已知原則選擇賦形劑之量及類型。

在一些實施例中，該組合物包括一或多種矯味劑及/或遮味劑。特定而言，該組合物可具有不愉快或不期望風味，以使得可添加一或多種其他化合物以增加適口性。在一些實施例中，矯味劑及/或遮味劑可包含甜味劑、鹹味劑(即，使組合物充滿鹹味之藥劑)、苦味劑及酸味劑中之一或多者。在一些實施例中，可經調配於經口投與之食慾喪失控制組合物可包括以下矯味劑及/或遮味劑(例如，甜味劑)中之一或多者：蔗糖素、MagnaSweet®、Di-Pac®可壓縮糖(即，蔗糖與麥芽糊精之97%：3%混合物)、索馬甜T200X (Thaumatococcus T200X)、Talin-Pure、OptisweetSD、甜菊提取物甜菊糖A (rebaudioside A)及/或紐甜(neotame)。特定而言，一些含糖甜味劑(例如，含蔗糖材料)可至少部

分地降解該組合物內之卡普瑞林。因此，一些含糖甜味劑應避免較大濃度。另外，在一些實施例中，矯味劑及/或遮味劑可包括包含香草之組合物，例如(但不限於)乙香草醛、香草醛-RHD、香草醛-Merck、香草-TG-old及適宜溶劑(例如，乙醇及/或水)。在其他態樣中，可添加於該組合物上賦予其他風味之其他矯味劑及/或遮味劑，例如香蕉、豬肝、牛肉等。

在一些實施例中，矯味劑及/或遮味劑較佳包含介於約50%至約0.001%之重量/最終體積%之食慾喪失控制組合物，此取決於所選擇之藥劑。較佳地，矯味劑及/或遮味劑可包含介於約40%至約0.01%之重量/最終體積%之食慾喪失控制組合物，此取決於所選擇之藥劑。更佳地，矯味劑及/或遮味劑可包含介於約30%至約0.01%之重量/最終體積%之食慾喪失控制組合物，此取決於所選擇之藥劑。如先前所提及，在一些實施例中，該食慾喪失控制組合物可包括一種以上矯味劑及/或遮味劑。

在一些實施例中，該食慾喪失控制組合物包括一或多種如下之非活性成份(即，載劑)：其可用於穩定或緩衝該組合物，用作該組合物之組份中之至少一或多者之乳化劑或稠化劑，用作媒劑，用作蔗糖之替代材料，用作溶劑，且可用於起任何其他期望作用。例如，該食

食物。因此，一些動物可接受治療有效量之包含卡普瑞林之食慾喪失控制組合物以刺激饑餓並誘導專門飲食食物之消耗。因此，慢性腎病可藉由專門飲食食物更好地得到控制，且動物可消耗足夠之卡路里以愉快的生活。

在一些實施例中，該組合物可用於治療食慾喪失誘導之重量損失之總體狀態。例如，出於未知原因，一些動物經歷食慾喪失，如先前所提及食慾喪失可導致重量損失、消瘦、惡病質、嗜睡症及其他不愉快結果。熟習此項技術者(例如獸醫)診斷食慾喪失誘導之重量損失後，動物可接受一或多個治療有效劑量之包含卡普瑞林之組合物以增加食物消耗及瘦肌肉質量。因此，伴侶動物可經歷健康重量增加，從而導致改良之生活品質。

在一些實施例中，該組合物可用於增加瘦肌肉質量。例如，可期望增加一些動物(例如，家畜，例如牛類或豬類動物)之瘦肌肉質量，如先前所提及。因此，可以治療有效量在一或多個劑量中投與該組合物，以增加瘦肌肉質量而不需要治療食慾喪失誘導之重量損失。在較佳實施例中，含卡普瑞林組合物包含足量的卡普瑞林以在大約2小時之T_{max}處達成每毫升血漿大約150奈克之卡普瑞林或其代謝物之C_{max}。然而，T_{max}較佳係約25分鐘至2小時，其中預期間隔係在約30分鐘、約1小時及約2小時處。另外，T_{max}較佳係約100 ng/mL至約1,000 ng/mL。

在一些實施例中，可向伴侶動物投與該組合物用於治療或預防其他疾病、病患、痛苦或其他適應症。例如，在一些實施例中，可向貓投含卡普瑞林組合物與以治療及/或預防貓肝脂肪代謝障礙(即，貓脂肪肝)。在一些病狀中，貓肝脂肪代謝障礙可由肝內之過多脂肪沈積造成，過多脂肪沈積導致正常肝細胞功能之破壞。儘管不完全瞭解導致貓肝脂肪代謝障礙發作之機制，但據信貓食慾喪失係此病狀之誘發物。特定而言，在貓已停止進食或大大減少其日常食物攝入(例

如，由於壓力)後，貓肝開始嘗試加工過多身體脂肪以維持代謝。身體脂肪至肝之運輸導致過多脂肪儲存於肝中，此導致肝脂肪代謝障礙之發作。

在一些實施例中，本發明提供在貓或狗中治療肝脂肪代謝障礙之方法。該方法較佳包含向有需要之動物投與含卡普瑞林組合物之步驟。例如，可每天一次或多次向罹患食慾喪失或已診斷有貓肝脂肪代謝障礙之貓以經口溶液調配物或可注射調配物形式投與介於約2 mg/kg至約4 mg/kg之間之卡普瑞林並持續介於約4天至約1週之間之時間。在一些態樣中，當預期貓具有減少之食慾(例如，化學療法、住院、登機等)時，可投與含卡普瑞林組合物作為預防性措施。另外，當貓已開始患上貓肝脂肪代謝障礙或可合理地預期到如此(例如，在長時間之食慾喪失後)時，可投與含卡普瑞林組合物。由於投與含卡普瑞林組合物，貓可經歷食慾增加，在第一劑量後之整個治療時期中食慾增加將可能導致增加之食物消耗。例如，貓之所有者通常可觀測貓所消耗之食物之量，以確定該治療係有效的。當貓因利用該組合物治療而消耗更大量之食物時，肝脂肪代謝障礙將得到治療或將得以防止發生。在一些實施例中，可儘可能多次重複肝脂肪代謝障礙之治療。

可在治療過程期間至少部分地調整本發明之食慾喪失控制組合物之治療方案。例如，在動物係診斷為經歷食慾喪失誘導之重量損失(例如，無論何種原因)後，可向動物(例如，經口、經靜脈內等)投與據信為治療上有效之量之組合物。在預定時期(例如，第一次投與該組合物後約8小時及稍後約7天)後，技術員、獸醫或任何其他適宜個體可自動物提取樣品(例如，血清樣品)來量測樣品內一或多種血漿標誌物之量。在其他實施例中，可在熟習此項技術者已知可適於量測該一或多種血漿標誌物之任何其他適宜時間點處獲取該等樣品。例如，該等血漿標誌物較佳選自由(但不限於) IGF-1、皮質醇、卡普瑞林及

其組合組成之群。在替代實施例中，使用指示物。該指示物係較佳選自(但不限於)重量增加、重量損失、食物消耗增加、食物消耗降低、肌肉質量增加、肌肉質量降低及其組合。由於已知該等血漿標誌物及/或指示物中之一或多者之量，可根據樣品內血漿標誌物或指示物之量調整該組合物之劑量。在一實施例中，在第一時間點處測定一或多種血漿標誌物之最小濃度，在第二時間點處測定一或多種血漿標誌物之最小濃度，等等。較佳地，在第一時間點、第一及第二時間點或第一、第二及第三時間點處測定一或多種血漿標誌物之最小濃度。較佳地，可比較血漿標誌物之濃度，以確定血漿標誌物是否隨時間增加或降低。另外，在一實施例中，可將血漿標誌物之濃度與預定值比較，以使得可視血漿標誌物之濃度而增加或降低醫藥組合物之劑量。可使用上文步驟測定用於測定該組合物之有效性之方法，且較佳在治療過程期間進行調整。例如，若樣品內IGF-1之量或濃度較低，則在卡普瑞林之濃度或向伴侶動物投與之卡普瑞林之量方面增加該組合物之劑量。相反地，若樣品中皮質醇之量太高，從而可導致增加之脂肪沈積，則可在卡普瑞林之濃度或向伴侶動物投與之卡普瑞林之量方面降低該組合物之劑量。

在又一實施例中，提供用於測定醫藥組合物之有效性之方法。該方法較佳包含如下之步驟：確定動物正經歷食慾喪失，量測一或多種血漿標誌物，向動物投與包含卡普瑞林之組合物，再次量測一或多種血漿標誌物，及確定該劑量是否適當或是否需要調。該等血漿標誌物較佳係選自由(但不限於) IGF-1、皮質醇、卡普瑞林及其組合組成之群。

在一些實施例中，可實施上文治療方案，而不提取樣品。例如，在向動物投與一或多種治療有效劑量後，可量測重量損失之其他指示物以評估該治療方案之有效性。該等指示物可包括重量變化(例如，持續之重量損失、重量增加、重量損失穩定)、食物攝入變化(例

如，相對於治療前時期之食物攝入增加)及/或瘦肌肉變化之量測(例如，對動物之瘦肌肉指數之評值以評估瘦肌肉生長)。因此，動物不經歷血清樣品之侵入性提取，且監測該治療方案之個體可因此調整該治療方案之劑量。

在一些實施例中，可實施一或多種上述治療方案，直至達成滿意結果為止。特定而言，可向有需要之動物投與卡普瑞林組合物，直至該動物不再需要其為止。例如，可向罹患食慾喪失誘導之重量損失之動物投與卡普瑞林組合物，直至該動物再增加足夠量之重量為止。具體而言，獸醫或護理人可繼續投與該組合物(例如，每日、每隔一天等)，直至動物之重量增加足夠量為止。例如，足夠量之重量增加可係與動物在接受初始劑量之組合物之前之體重相比較5%重量增加。在其他實施例中，足夠量之重量增加可係5%以上(例如，10%、20%、25%等)，如藉由動物需求測定。

本發明提供治療食慾喪失之方法，該方法包含如下之步驟：確定動物具有食慾喪失，投與至少一個劑量之含卡普瑞林組合物，評估動物中之血漿標誌物或指示物值，及繼續投與含卡普瑞林組合物，直至血漿標誌物或指示物之值對於該動物而言適當為止。

儘管本文中所闡述之本發明易出現各種修改及替代反覆，但上文中已更詳細闡述其具體實施例。然而，應瞭解，該組合物之詳細闡述並不意欲將本發明限於所揭示之具體實施例。相反，應瞭解，本發明意欲涵蓋屬於由申請專利範圍語言界定之本發明精神及範圍內之所有修改、等效形式及替代方案。

定義

本文中所使用之術語「約」及「大約」指示一值係在統計學上有意義之範圍內。此一範圍可通常在所給值或範圍之20%內、更通常仍在10%內且甚至更通常在5%內。由術語「約」及「大約」涵蓋之容許變異取決於研究中之特定系統，且可容易由熟習此項技術者瞭解。

本文中所使用之術語「動物」指示非人類動物，例如「家畜」及「伴侶動物」。

本文中所使用之術語「家畜」包括牛、綿羊、豬、家禽(例如，雞、火雞、鵪鶉等)、山羊、駱馬及其他類似動物。

本文中所使用之術語「h」指示小時。

本文中所使用之術語「組合物」適用於經設計以含有具體預定量(劑量)之某一成份(例如，活性醫藥成份)之任何固體物、半固體或液體組合物，如先前所提及且如下文所論述。適宜組合物可係醫藥藥物遞送系統，包括用於經口投與、頰投與、直腸投與、局部或黏膜投與之彼等或皮下植入物或其他所植入藥物遞送系統；或用於遞送礦物質、維生素及其他營養製劑、口腔護理劑、矯味劑、遮味劑及諸如此類之組合物。在本發明之一實施例中，該組合物通常係液體，然而其可含有固體或半固體組份。通常，該劑型係用於將醫藥活性成份遞送至伴侶動物之消化道之經口投與系統。

本文中所使用之術語「mg/kg」指示毫克組合物/公斤體重。

本文中所使用之術語病狀(例如食慾喪失)之「治療」(「treatment」或「treating」)包括抑制現存病狀或遏製其發生；或改善該病狀或使其消退。術語病狀(例如食慾喪失、重量損失或惡病質)之「預防」(「preventing」或「prevention」)包括在病狀開始前實質上阻斷或抑制其發生或生長。

本文中所使用之術語「動物」係指哺乳動物，具體而言伴侶動物，包括(但不限於)狗、貓、兔、雪貂、馬及倉鼠。

本文中所使用之片語「治療有效量」係指以所需劑量且在所需時期內有效達成期望治療結果之量。卡普瑞林之治療有效量可由熟習此項技術者(例如，獸醫)測定，且可根據諸如以下等因素而變：伴侶動物之臨床狀態、年齡、性別及重量、卡普瑞林之生物可用度及活性劑在伴侶動物中引發期望反應之能力。治療有效量亦為活性劑之治療

有益效勝過其任何毒性或有害效應的量。治療有效量亦涵蓋以所需劑量且在所需時期內有效達成期望結果(例如，藉助瘦肌肉質量之添加達成之重量增加)之量。

本文中所使用之術語「q.s.」意指添加一定量(例如，體積或質量)之成份直至達到最終量(例如，體積或質量)。

本文中所使用之術語「w/v」指示物質濃度，如以每體積之溶液或組合物該物質之重量量測之。

以下實例意欲進一步闡釋並解釋本發明。因此，本發明應不限於該等實例中之任何細節。

實例1 – 界定用於誘導伴侶動物之食物攝入及瘦肌肉增加之含有卡普瑞林之食慾喪失控制化合物的給藥方案

實施受控之7天研究以評估不同卡普瑞林給藥方案對胰島素樣生長因子1(在下文中「IGF-1」)、生長激素(在下文中「GH」)及皮質醇之產生之影響。亦評估不同卡普瑞林給藥方案對食物攝入及身體質量變化之影響。

將18隻成年非純真比格魯犬(9隻雄性及9隻雌性)分至3個治療群組中之一者中。3個治療群組中之每一者包括3隻雄性及3隻雌性。群組A係對照群組，每天利用媒劑(僅去離子水)經由經口胃管灌食法對其給藥兩次，並將其用作用於與活性治療方案比較之基線數據點。群組B包含每天利用每次治療濃度為3 mg/kg卡普瑞林之含卡普瑞林組合物經由經口胃管灌食法接受兩次治療之活性治療群組。最後，群組C包含每天利用每次治療濃度為6 mg/kg卡普瑞林之含卡普瑞林組合物經由經口胃管灌食法接受一次治療之活性治療群組。

在10天研究時期期間，每天至少一次，監測每一隻狗之臨床觀測結果、死亡率、發病率、身體質量及食物消耗。獲取血清樣品以量測卡普瑞林濃度、GH濃度、IGF-1濃度及皮質醇濃度。在第1天、第2天、第4天及第7天-15分鐘(給藥前)、即將給藥前(0分鐘)及給藥後30

分鐘、45分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘、240分鐘、360分鐘及/或480分鐘獲取血清樣品。在該研究之第10天8 AM獲取其他血液樣品以評估活性治療之長期影響。

如圖1至7中所指示，與對照群組(即，群組A)中之狗相比，活性治療群組(即，群組B及C)中之狗消耗更大量之食物且增加更多重量。如圖1至3中所顯示，總體而言，相對於僅接受去離子水之狗，利用每天一次6 mg/kg或每天兩次3mg/kg劑量之卡普瑞林治療之狗消耗更多食物。另外，參照圖2及3，儘管利用每天一次6 mg/kg或每天兩次3 mg/kg劑量之卡普瑞林治療之雄性往往消耗更多食物，但相對於其他群組中之雌性利用每天一次6 mg/kg治療之雌性往往消耗更多食物。

類似地，如圖4至7中所顯示，相對於僅接受去離子水之狗，利用每天一次6 mg/kg或每天兩次3 mg/kg劑量之卡普瑞林治療之狗增加更多重量。該等治療群組中之雄性狗在7天治療時期期間經歷4%至5%重量增加(圖6)；然而雌性狗之體重變化(圖7)未清晰界定。重量增加似乎與食物消耗增加相關。更具體而言，如上文所論述，雄性狗往往消耗更多食物(圖2)，且相應地，雄性狗亦增加更多體重(圖6)。

現在參照圖8至10，群組B及C中之狗呈現卡普瑞林於其血清中升高之濃度。使用來自在該研究之第1天及第7天獲取之血清樣品之數據，卡普瑞林濃度往往在給藥後大約0.5 h達到峰值，且通常給藥後8小時(即，480分鐘)降至接近不可檢測含量。狗之血清中所檢測之卡普瑞林之量與給藥方案相關。特定而言，相對於接受每天兩次3 mg/kg劑量之狗，接受6 mg/kg劑量之狗呈現於其血清中較高之卡普瑞林濃度(約2.3倍高)，如圖8至10中所顯示。另外，如圖9及10中所顯示，相對於接受相同劑量之雄性狗，接受3 mg/kg劑量之雌性狗呈現於血清中略高之卡普瑞林濃度。

如圖11至24中所反映，群組B及C中之狗均經歷IGF-1、GH及皮質醇之血清濃度變化，此可能歸因於卡普瑞林投與。

首先，如圖11至15中所顯示，利用卡普瑞林之治療誘導狗之血清內之IGF-1含量。具體而言，如圖11中所顯示，相對於僅接受去離子水之狗，初始利用卡普瑞林向狗給藥後大約1小時至4小時，IGF-1含量在血清中呈現增加。此外，如圖12至14中所顯示，在治療過程之第2天、第4天及第7天，在接受兩種劑量之卡普瑞林之狗中血清IGF-1含量一致地保持較高。如圖15中所顯示，終止治療後3天(第10天)，接受卡普瑞林治療之狗中之血清IGF-1含量與僅接受去離子水之狗中之血清IGF-1含量無顯著差異。另外，利用每天一次6 mg/kg或每天兩次3 mg/kg劑量之卡普瑞林治療之狗類似地觀測到IGF-1在治療方案期間之總體升高。

如血清IGF-1含量一般，在該研究期間，GH之血清含量似乎取決於卡普瑞林投與，如圖16至20中所顯示。具體而言，在第1天、第2天、第4天及第7天，GH含量在狗接受其卡普瑞林給藥後大約0.5 h增加。在治療前，所有狗呈現GH於血清中之幾乎不可檢測含量；然而，在接受每天一次6 mg/kg或每天兩次3 mg/kg劑量之卡普瑞林後，群組B及C中之狗呈現血清中之GH含量之顯著增加，相對於僅接受去離子水之群組A中之狗GH含量繼續升高。如圖20中所顯示，終止治療後3天(第10天)，接受卡普瑞林治療之狗中之血清中之GH含量與僅接受去離子水之狗中之血清中之GH含量無顯著差異。另外，除第1天以外(圖11)，血清中之GH含量似乎與狗所接受之劑量相關。具體而言，如圖12至14中所顯示，在第2天、第4天及第7天，相對於接受每天兩次3 mg/kg劑量之狗，接受每天一次6 mg/kg劑量之狗呈現GH於血清中較高之濃度。

現在參照圖21至24，與GH類似，血清中之皮質醇濃度似乎與卡普瑞林投與相關。具體而言，在第1天、第2天及第7天(分別圖21至23)，在治療後大約0.5 h，利用卡普瑞林治療之狗之血清中之皮質醇濃度相對於僅接受去離子水之狗增加。此外，血清中之皮質醇濃度之增加量與所使用之給藥方案相關。特定而言，相對於接受每天兩次3 mg/kg劑量之卡普瑞林之狗，接受每天一次6 mg/kg劑量之狗呈現皮質

醇於血清中較高之濃度。此外，如圖24中所顯示，終止治療後3天(第10天)，接受卡普瑞林治療之狗中之血清中之皮質醇含量與僅接受去離子水之狗中之血清中之皮質醇含量無顯著差異。

總體而言，相對於群組A之陰性對照狗，兩種給藥方案對群組B及C之狗產生可辨別影響。此外，注意到無毒理學反應。注意藥理學效應，包括增加之體重及食物消耗，以及血清GH、IGF-1、皮質醇及卡普瑞林之增加之含量。通常，GH、IGF-1及皮質醇之血清濃度增加在接受每天一次6 mg/kg給藥方案之動物中更明顯。此外，儘管兩種給藥方案均誘導GH、IGF-1及皮質醇，但每天兩次3 mg/kg給藥方案誘導足量之IGF-1以促進狗內之瘦肌肉生長，且亦不能將GH及皮質醇濃度之增加誘導至與每天一次6 mg/kg給藥方案相同之程度。由於GH及皮質醇之較低濃度，狗較不可能經歷脂肪沈積之增加，此意味著體重之增加更可能係瘦肌肉。

實例2 – 評估卡普瑞林之藥物動力學特性及狗可接受性/適口性

在選擇3 mg/kg給藥方案後，實施受控之8小時研究以評估不同卡普瑞林調配物之藥物動力學特性及可接受性/適口性。簡言之，將12隻比格魯犬(6隻雄性及6隻雌性)隨機分成3個群組，其中每群組4隻狗(2隻雄性及2隻雌性)。每隻狗經由單一經口胃管灌食法或靜脈內(「IV」)投與接受卡普瑞林之測試調配物。此測試包括利用相同之3個群組之狗之兩個反覆，在反覆之間具有7天清除期。在投與前(時間0)及卡普瑞林投與後0.5 h及1小時、2小時、4小時及8小時收集血清。測試血清之卡普瑞林及IGF-1濃度，且觀測狗之臨床變化。

另外，使用相同狗評估可接受性/適口性。在藥物動力學分析後前兩天進行可接受性/適口性測試。簡言之，在藥物動力學分析後第1天及第2天之相同時間，利用藥物動力學分析中所使用之卡普瑞林調配物在嘴角向狗經口給藥。記錄狗對不同調配物之反應。

如圖25至27中所顯示，經8小時時期，藥物動力學分析中所測試之所有調配物在狗之血清中產生可檢測含量之卡普瑞林及增加之含量

實例3 – 改進卡普瑞林組合物之狗可接受性/適口性

在選擇調配物4後，實施受控之8小時研究來改進調配物4，以改良此卡普瑞林調配物之可接受性/適口性。特定而言，將調配物4（如上文所顯示）與複數種不同甜味劑、矯味劑及/或遮蔽劑混合，以改良此調配物之狗可接受性/適口性。簡言之，將20隻比格魯犬（10隻雄性及10隻雌性）隨機分成5個群組，其中每個群組4隻狗（2隻雄性及2隻雌性）。每一隻狗在嘴角經由單一經口劑量接受卡普瑞林之測試調配物。此測試包括連續數天利用相同群組之狗之兩個反覆。然而，在第二天，僅4個群組係必需的，此乃因總共測試9種調配物（即，在第1天測試之5種調配物及在第2天測試之4種調配物）。

在測試期間，以3 mg/kg劑量測試調配物4之9種新調配物。此外，在測試調配物投與期間，觀測狗，以藉由評估臨床觀測結果之缺少及經口接受該等調配物之表觀可接受性或意願來確定測試調配物是否被「充分接受」。此外，在測試期間，若測試群組中之4隻狗中之至少3隻對測試調配物展示「充分接受」反應（如由測試人測定），則在投與後時間0 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h及8 h處收集血清樣品。測試血清樣品之卡普瑞林及IGF-1濃度。

反映「充分接受」調配物之數據係顯示於圖28及29中。具體而言，在9種測試調配物中，調配物1、3、7及8係經測定被狗「充分接受」。除被「充分接受」以外，該等調配物中之每一者導致卡普瑞林於血清中之可檢測含量及在投與後8小時IGF-1之增加。已確定，調配物8產生一致性最高之卡普瑞林血清特性，然而，本發明並不限於調配物8之實施例。

具體而言，「充分接受」調配物以以下濃度包括以下組份，如以每總體積之溶液組份之重量量測：

實例4 – 改進含有卡普瑞林之食慾喪失控制化合物之給藥方案

儘管先前選擇每天兩次3 mg/kg給藥方案用於其他調配物分析，但進行給藥方案之其他分析以改進卡普瑞林組合物之日投與之濃度及數量。具體而言，進行分析以確定卡普瑞林組合物之較不頻繁給藥方案是否為每天兩次3 mg/kg給藥方案之可行替代選擇。

實施受控之7天研究以評估不同卡普瑞林給藥方案對IGF-1、GH及皮質醇之產生之影響。亦評估不同卡普瑞林給藥方案對食物攝入及身體質量變化之影響。

將24隻成年非純真比格魯犬(12隻雄性及12隻雌性)分至3個治療群組中之一者中，其中1個陰性對照群組及2個活性治療群組。3個治療群組中之每一者包括3隻雄性及3隻雌性。第一群組每天兩次經由經口胃管灌食法接受安慰劑調配物(即，去離子水)。第二群組經由經口胃管灌食法以3 mg/kg之濃度接受每天一次劑量之卡普瑞林組合物。第三群組經由經口胃管灌食法以3 mg/kg之濃度接受每天兩次劑量之卡普瑞林組合物。

在10天研究時期期間，每天至少一次，監測每一隻狗之臨床觀測結果、死亡率、瀕死率、身體質量、可接受性/適口性及食物消耗。獲取血清樣品以量測卡普瑞林濃度、GH濃度、IGF-1濃度及皮質醇濃度。在第1天、第2天、第4天及第7天-15分鐘(給藥前)、即將給藥前(0分鐘)及給藥後30分鐘、45分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘、240分鐘、360分鐘及/或480分鐘獲取血清樣品。在該研究之第10天8 AM獲取其他血清樣品以評估活性治療之長期影響。

如圖30至32中所指示，與對照群組(即，第一群組)中之狗相比，活性治療群組(即，第二及第三治療群組)中之狗消耗更大量之食物，且在該實驗期間不損失重量。具體而言，如圖30及31中所顯示，相比於陰性對照群組中之狗，接受活性治療(無論何種劑量)之狗消耗更多

食物。例如，相對於陰性對照，接受每天一次及每天兩次3 mg/kg劑量之卡普瑞林之狗消耗平均多大約34%之日消耗食物。相應地，如圖32中所顯示，接受活性治療之狗不經歷與陰性治療群組中之狗所呈現相同之重量損失。儘管在實驗期間活性治療群組中之狗不經歷顯著重量增加，但僅接受去離子水之狗呈現3.73%體重之平均重量損失。相反地，接受每天一次卡普瑞林投與之狗不經歷重量損失或不經歷與陰性對照一樣高之重量損失。

現在參照圖33及34，活性治療群組中之狗呈現卡普瑞林於其血清中升高之濃度。使用來自在該研究之第1天及第7天獲取之血清樣品之數據，卡普瑞林濃度往往在給藥後大約0.5 h開始上升，且通常截至投與後8小時降至接近不可檢測含量。該等結果證實該卡普瑞林組合物已經正確投與。

如圖35至46中所反映，活性治療群組中之狗經歷IGF-1、GH及皮質醇之血清濃度變化，該變化可能歸因於卡普瑞林投與。

首先，如圖35至38中所顯示，利用卡普瑞林之治療誘導狗之血清內之IGF-1含量。具體而言，如圖35中所顯示，相對於僅接受去離子水之狗，在初始利用卡普瑞林向狗給藥後大約1小時至4小時，IGF-1含量在血清中呈現增加。此外，如圖36及37中所顯示，在該治療實驗之第4天及第7天，血清IGF-1含量在接受卡普瑞林之狗中一致地保持較高。如圖38中所顯示，終止治療後3天(第10天)，接受卡普瑞林治療之狗中之血清IGF-1含量與僅接受去離子水之狗中之血清IGF-1含量無顯著差異。

在上文所論述之相同數據之另一分析中，相對於時間0 (即，在投與卡普瑞林組合物前)，活性治療群組中之狗呈現血清中之IGF-1含量之增加。例如，在第1天，在投與後8小時，接受每天一次治療之狗呈現血清IGF-1濃度之相對於第1天時間0大約83.9%之增加。接受每天

兩次治療之狗呈現血清IGF-1濃度之相對於第1天時間0大約50.6%之增加。在第4天及第7天，在投與後8小時，每天一次治療誘導血清IGF-1濃度分別相對於第4天及第7天時間0大約39.5%及36.8%增加。類似地，在第4天及第7天，在投與後8小時，每天兩次治療誘導血清IGF-1濃度分別相對於第4天及第7天時間0大約15.4%及13.3%增加。接受每天兩次卡普瑞林組合物投與之狗可呈現較小量級之增加，此乃因IGF-1之血清濃度總處在相比於接受每天一次卡普瑞林投與之狗中之IGF-1含量較高之濃度下。

如同血清IGF-1含量，在該研究中，GH之血清含量顯示取決於卡普瑞林投與，如圖39至42中所示。特定地，在第1天、第4天及第7天，GH含量在狗接受卡普瑞林組合物後大約0.5 h增加。在治療前，所有狗於血清中呈現幾乎不可檢測GH含量；然而，在接受每天一次3 mg/kg或每天兩次3 mg/kg劑量之卡普瑞林後，活性治療組中之狗呈現血清中之GH含量顯著增加，相對於僅接受去離子水之陰性對照組中之狗GH含量繼續升高。如圖42中所示，終止治療後3天(第10天)，接受卡普瑞林治療之狗之血清中GH含量與僅接受去離子水之狗之血清中GH含量無顯著差異。

現在參照圖43至46，類似GH，血清中之皮質醇濃度顯示與卡普瑞林投與相關。特定地，在第1天、第4天及第7天(分別圖43至45)，在治療後大約0.5 h，用卡普瑞林治療之狗之血清中皮質醇濃度相對於僅接受去離子水之狗增加。另外，皮質醇血清含量之增加在第4天及第7天減緩，且每天兩次卡普瑞林治療甚至更是如此。此外，如圖46中所示，終止治療後3天(第10天)，接受卡普瑞林治療之狗之血清中皮質醇含量與僅接受去離子水之狗之血清中皮質醇含量無顯著差異。

總體而言，相對於陰性對照狗，兩種給藥方案對活性治療組之狗產生可辨別影響。此外，注意到無毒理學反應。注意到藥理學效

索馬甜T200X	0.60
甜菊提取物甜菊糖A 99%	0.70
MagnaSweet	0.50
香草醛	0.20
結晶山梨糖醇 70%	30.30
麥芽糖醇溶液(Lycasin 80/55)	25.00
無水甘油	20.20
Kollidon 90F (PVP)	1.5
乙醇(ABS)	0.50
純淨水	q.s.

在該等實驗中，在大約8:00 AM且僅對於群組4再次在6:00 PM向動物經口投與經矯味調配物。在10:00 AM餵養動物，在第1天前7天開始且持續該研究之持續時間。向動物供應兩次正常量之食物。在供應食物後大約2小時，將剩餘部分移除並稱重以評估食物攝入。在第-7天開始此限制飼餵方案，以允許動物在起始該研究之前過渡至正常飼料攝入。在第7天直至第7天計算並記錄食物消耗。針對每一個別狗，基線食物消耗係計算為在第-3天、第-2天及第-1天所消耗之食物克數之平均數量。針對每一個別狗，研究時期食物消耗係計算為第1天直至第7天之平均值。在第-1天、第3天及第7天收集體重。在第1天、第4天及第7天在投與前約15分鐘、即將給藥前(0分鐘)、給藥後30分鐘、45分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘、240分鐘、360分鐘及/或480分鐘經由頸靜脈或其他可觸及容器收集血液用於量測卡普瑞林、生長激素、皮質醇及IGF-1濃度。如藉由圖61至74中之數據所反映，動物對含卡普瑞林組合物之反應在很大程度上與上文所論述結果一致。

首先，如圖61及下表1中所顯示，相比於群組1 (即，安慰劑群組)中之動物，接受實驗組合物之動物消耗更大量之食物並增加更多重

量。特定而言，如圖61中所顯示，相對於對照群組中之動物，群組2至4之動物(即，接受含卡普瑞林組合物之彼等)消耗更大量之食物。具體而言，當比較第1天及第7天所消耗之食物時，對照動物消耗少幾乎16%之食物，其中群組2動物消耗多42.7%之食物，群組3動物消耗多34.5%之食物，且群組4動物消耗多31.5%之食物。此外，如下表1中所顯示，增加之食物消耗與重量增加相對應。

群組	治療	第-1天之重量與第7天之重量之比較($\bar{X} \pm SD$, %)
1	安慰劑- 2×每天	-1.17 $\pm$ 1.51%
2	卡普瑞林- 3mg/kg 1×每天	4.52 $\pm$ 1.67 %
3	卡普瑞林- 4.5 mg/kg 1×每天	3.78 $\pm$ 2.93 %
4	卡普瑞林- 3 mg/kg 2×每天	4.17 $\pm$ 1.35 %

表1：重量變化

相應地，如圖62及63中所顯示，血清內卡普瑞林之濃度係如人們所預期。特定而言，卡普瑞林之血清濃度初始在投與後30分鐘達到尖峰，且截至8小時返回至基線位準。此外，如人們所預期，接受最高劑量之卡普瑞林之群組3中之動物呈現較高之卡普瑞林血清濃度。另外，此數據亦顯示，無證據證明該等動物中之卡普瑞林累積，此乃因截至投與後8小時該濃度下降至可檢測含量以下。

類似地，如圖64A至74中所顯示，IGF-1、生長激素及皮質醇之含量因卡普瑞林投與而增加。特定而言，如圖64A至66中所顯示，對照動物中之IGF-1含量在整個研究中保持接近基線。然而，在第1天、第4天及第7天，群組2至4中之動物經歷血清中存在之IGF-1之量之增加。此外，截至第4天在所治療動物中，IGF-1含量經24小時時期呈現持續增加(圖64B)，且在第7天保持升高。另外，接受每天兩次投與之動物(群組4)呈現最高之持續增加，但似乎IGF-1持續含量在群組2與3

之間存在少許差異。最後，圖66中之數據顯示，在該治療已停止2天後(即，在第9天)，IGF-1含量保持略微升高。

如圖67至70中所顯示，群組2至4經歷生長激素之血清濃度之初始增加。特定而言，群組1動物中之生長激素含量在該實驗之持續時間內保持接近基線。然而，接受卡普瑞林之動物在第1天經歷血清中之生長激素之增加(圖67)，該增加截至第4天減緩(圖68)，截至第7天進一步減少(圖69)，且在該實驗結束後未檢測到(第9天；圖70)。

最後，如圖71至74中所顯示，利用卡普瑞林之治療亦導致初始增加之皮質醇含量。特定而言，群組1動物中之皮質醇含量在該實驗之持續時間內保持接近基線。然而，接受卡普瑞林之動物在第1天經歷血清中之皮質醇之初始增加(圖71)，該增加截至第4天減緩(圖72)，截至第7天進一步減少(圖73)，且在該實驗結束時未檢測到(第9天；圖74)。令人感興趣地，似乎皮質醇特性在群組4動物中極大減緩，且在群組2與群組3動物之間無顯著差異。

總體而言，基於上文所論述之結果，實驗調配物被動物充分接受。該等結果證明，狗中含卡普瑞林組合物之投與導致卡普瑞林在所測試之所有劑量下之可量測血清特性。此外，儘管動物之數量較少且持續時間較短，但在群組2至4中仍存在增加之體重及食物攝入之趨勢。另外，似乎在群組2至4中每天給藥一次或兩次之群組中無差異。因此，基於該等實驗及先前實例中所展示之數據，似乎介於約3 mg/kg體重與約4 mg/kg體重之間之單一劑量之卡普瑞林可能係有效劑量。

實例6 – 改進卡普瑞林組合物之狗可接受性/適口性

在一些上述實驗及未顯示之數據後，進行其他實驗以基於動物可接受性/適口性進一步改進調配物。特定而言，使用以下調配物進行實驗：

麥芽糖醇溶液(Lycasin 80/55)	25.00
無水甘油	20.20
Kollidon 90F (PVP)	1.5
乙醇(ABS)	0.50
純淨水	q.s.

在該等實驗中，在4 mg/kg體重、每天一次治療方案下進行測試以評價調配物2與調配物9。特定而言，進行此研究以量測血清中之卡普瑞林濃度以及食物攝入及重量變化之量測值。在該等實驗中，將16隻大約9 kg至13 kg重之成年(雄性及雌性)比格魯犬隨機分成2個治療群組，群組1每天接受一次調配物9，且群組2每天接受一次調配物2。

在該等實驗中，在大約8:00 AM向動物經口投與不同調配物。在10:00 AM飼餵動物，在第1天前7天開始並持續該研究之持續時間(5天)。向動物供應兩次正常量之食物。在供應食物後大約2小時，將剩餘部分移除並稱重以評估食物攝入。在第-7天開始此限制飼餵方案，以允許動物在起始該研究之前過渡至正常飼料攝入。在第-7天直至第5天計算並記錄食物消耗。針對每一個別狗，基線食物消耗係計算為第-3天、第-2天及第-1天所消耗之食物克數之平均數量。針對每一個別狗，研究時期食物消耗係計算為第1天直至第5天之平均值。在第-1天及第5天收集體重。在第5天投與前約15分鐘、即將給藥前(0分鐘)、給藥後30分鐘、60分鐘、120分鐘、240分鐘及/或480分鐘收集血液用於量測卡普瑞林及IGF-1濃度。如藉由圖75至78中之數據所反映，當投與兩種組合物時，動物之反應顯示陽性體徵。

特定而言，如圖75及76中所顯示，在該研究期間兩種調配物誘導重量增加及增加之食物消耗。首先，如圖75中所顯示，儘管在整個實驗中接受調配物9之群組中之動物體重較高，但在接受調配物2之動物中可見較高之重量增加。具體而言，相對於第-1天，接受調配物2

之動物在第5天呈現大約7.84%之重量增加，而接受調配物9之動物經相同時期呈現大約6.5%之重量增加。類似地，如圖76中所顯示，在5天實驗期間兩個群組之動物亦消耗增加量之食物。特定而言，相對於第-3天至第-1天，在5天實驗期間，接受調配物9之狗消耗多73.5%之食物且接受調配物2之狗消耗多56.9%之食物。另外，如圖77及78中所顯示，卡普瑞林及增加之IGF-1濃度在動物之血清中可檢測。總體而言，基於上文所論述之數據，似乎調配物2或9可用作遞送含卡普瑞林組合物之媒劑。

實例7 – 狗劑量滴定研究

實施其他實驗來進一步改進向狗投與之劑量以提供期望反應(即，增加之體重及增加之食物消耗)。特定而言，狗接受來自上文實例6之調配物2或相同調配物之安慰劑形式。在該等實驗中，將狗分成5個群組，其中每一群組具有3隻雄性及3隻雌性。藉由給藥濃度劃分該等群組。具體而言，第一群組每天接受一次安慰劑調配物，第二群組每天接受一次以0.33 mg/kg之劑量投與之調配物2，第三群組每天接受一次以2.0 mg/kg之劑量投與之調配物2，第四群組每天接受一次以3.0 mg/kg之劑量投與之調配物2，且第五群組每天接受一次以4.0 mg/kg之劑量投與之調配物2。

在該等實驗中，在大約8:00 AM向動物經口投與調配物。在10:00 AM飼餵動物，在第1天前10天開始並持續研究之持續時間(7天)。在供應食物後大約2小時，將剩餘部分移除並稱重以評估食物攝入。在第-10天開始此飼餵方案，以允許動物在起始該研究之前過渡至正常飼料攝入。在第-3天直至第7天計算並記錄食物消耗。針對每一群組之狗，基線食物消耗係計算為在第-3天、第-2天及第-1天所消耗之食物克數之平均數量。針對每一群組之狗，研究時期食物消耗係計算為第1天直至第7天研究之平均值。在第1天(即將給藥前)及第8天(在過夜

禁食後)收集體重。在此實驗期間不收集血液。

如藉由圖89及90中之數據所反映，當投與幾乎所有劑量時，動物之反應顯示陽性體徵。特定而言，如圖89中最佳可見，體重在接受調配物2之狗之所有群組中增加。令人感興趣地，安慰劑群組中之動物之體重略微降低。如以不同方式觀察，體重變化百分比在接受調配物2之所有動物中增長，如表2中所見。另外，使用統計分析，顯示，相對於安慰劑，除0.33 mg/kg以外之所有治療產生統計上顯著之體重值增加。

治療	第1天之重量與第8天之重量之比較
安慰劑- 1×每天	-0.26%
調配物2 – 0.33 mg/kg 1×每天	1.88%
調配物2 – 2.0 mg/kg 1×每天	4.91%
調配物2 – 3 mg/kg 1×每天	5.29%
調配物2 – 4 mg/kg 1×每天	4.54%

表2：重量變化

另外，如圖91及下表3中所顯示，當與基線相比時，平均食物消耗在非安慰劑群組中增加。具體而言，藉由對狗在第-3天至第-1天之每一天所消耗之食物求平均值來計算基線平均值。然後，藉由在第1天至第7天之研究時期期間獲取日常食物消耗來計算食物消耗平均值。特定而言，圖91通常顯示接受非安慰劑調配物之動物所消耗之食物量之增加。另外，使用統計分析，顯示，相對於安慰劑，4 mg/kg群組消耗顯著較多之食物。此外，參照圖92，食物消耗之變化百分比與體重之變化百分比之皮爾遜相關係數(Pearson correlation coefficient)係0.585，此與5.9%之斜率相對應。由此，重量增加與增加之食物攝入成正比。

治療	第-3天至第-1天(基線時期) 平均食物消耗(克)	第1天至第7天(研究時期)平均食物消耗(克)	差異	超過基線之食物消耗變化%
安慰劑- 1×每天	159.89	161.76	1.87	1.17
調配物2 – 0.33 mg/kg 1× 每天	193.33	244.55	51.22	26.49
調配物2 – 2.0 mg/kg 1×每天	178.89	242.83	63.94	35.74
調配物2 – 3 mg/kg 1×每天	205.83	266.48	60.65	29.47
調配物2 – 4 mg/kg 1×每天	136.72	210.93	74.21	54.28

表3：食物攝入變化

實例8 – 貓探索性調配物研究

與在狗中進行之先前所提及之藥物動力學分析類似，在貓中進行藥物動力學研究以評估在投與不同調配物後血清中之卡普瑞林及IGF-1濃度。簡言之，將12隻貓隨機分成群組A (6隻貓)及群組B(6隻貓)。群組A接受包括0.75 mg/kg之卡普瑞林之IV調配物，且群組B經由經口胃管灌食法接受先前測試調配物4。調配物4包括濃度為3 mg/kg之卡普瑞林。在投與兩種測試調配物後獲取血清樣品以評估卡普瑞林及IGF-1濃度。在時間0 (投與前)及投與後5分鐘、10分鐘、30分鐘、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h及12 h獲取樣品。

如圖47及48中所顯示，貓中之卡普瑞林組合物不呈現與該等組合物於狗中所呈現相同之藥物動力學特性。特定而言，如圖48中所顯示，經由經口胃管灌食法投與之調配物4產生相對較低之卡普瑞林血

清濃度，其中峰值濃度發生在投與後2小時。然而，IV調配物產生與於狗中所觀測類似之卡普瑞林血清濃度。具體而言，卡普瑞林之血清濃度在投與後不久(即，5分鐘)相對增加，且繼續降低，直至在投與後12小時獲取最終樣品為止。儘管經口生物可用度(調配物4)之位準相對較低，在投與後8小時仍誘導IGF-1，如圖49中所顯示。生物可用度及IGF-1表現之此不均等可指示卡普瑞林誘發IGF-1誘導之瘦肌肉反應之相對較大效力窗口。

實例9 -改進針對貓之含有卡普瑞林之食慾喪失控制化合物之給藥方案

實施4天研究以進一步評估來自實例3之調配物8 (即，最「充分接受」之調配物)於貓中之藥物動力學。此外，亦分析調配物8之投與以確定此調配物之投與是否可誘導IGF-1之持續產生及相對下降、減緩或較低含量之皮質醇。亦評估不同卡普瑞林給藥方案對食物攝入及身體質量變化之影響。

將24隻成年貓分至4個治療群組中之一者中，其中所有4個群組為活性治療群組。每一活性治療群組包括6隻貓。第一群組在4天實驗期間每天接受一次含有0.75 mg/kg濃度之卡普瑞林之卡普瑞林組合物之無菌注射。第二群組接受濃度為2 mg/kg之卡普瑞林組合物之每天一次無菌注射。第三群組經由經口胃管灌食法接受每天一次劑量之濃度為2 mg/kg之卡普瑞林組合物。第四群組經由經口胃管灌食法接受每天一次劑量之含有濃度為4 mg/kg之卡普瑞林之卡普瑞林組合物。

在7天研究時期期間，每天至少一次，監測每一隻貓之臨床觀測結果、死亡率、瀕死率、身體質量、可接受性/適口性及食物消耗。獲取血清樣品以量測卡普瑞林濃度、IGF-1濃度及皮質醇濃度。在第1天及第4天即將給藥前(0分鐘)及給藥後30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘、240分鐘、360分鐘及/或480分鐘獲取血清樣品。在該研究

之第7天8 AM獲取其他血清樣品以評估活性治療之長期影響。

如圖50及51中所指示，在實驗期間，大部分貓消耗更大量之食物，且在該實驗期間不損失重量。具體而言，如圖50中所顯示，接受滅菌可注射調配物或4 mg/kg經口胃管灌食法投與之貓在該實驗之第4天相對於該實驗之先前數天消耗更多食物。類似地，如圖51中所顯示，通常，貓在實驗過程期間增加重量。例如，相對於基線量測值，接受卡普瑞林之0.75 mg/kg及2 mg/kg無菌注射之貓分別呈現1.33%及2.37%重量增加。類似地，相對於基線量測值，接受卡普瑞林之2 mg/kg及4 mg/kg經口投與之貓分別呈現0.70%及1.47%重量增加。

現在參照圖52至54，相對於接受經口調配物之貓，接受滅菌可注射調配物之貓呈現不同藥物動力學特性。接受滅菌可注射調配物之貓展示與狗之先前實例類似之藥物動力學特性。具體而言，血清中之卡普瑞林濃度投與後約0.5 h達到峰值，並降低直至截至投與後大約8小時達到接近不可檢測含量為止。另外，接受滅菌可注射調配物之群組中之卡普瑞林之血清濃度似乎與所投與之卡普瑞林之濃度相對應，如圖51至53中所顯示。更具體而言，相對於接受0.75 mg/kg劑量之貓，血清中之卡普瑞林之最大濃度在接受2 mg/kg無菌注射之貓之群組中係大約2.5倍至3倍。

相反地，接受經口調配物之貓呈現卡普瑞林於血清中之相對較低含量。具體而言，活性治療群組中之2 mg/kg經口調配物呈現卡普瑞林於其血清中之升高之濃度，但低於接受滅菌可注射調配物之貓。使用來自在該研究之第1天及第4天獲取之血清樣品之數據，卡普瑞林濃度往往在給藥後大約0.5 h開始上升，且通常截至投與後8小時降至接近不可檢測含量。該等結果證實卡普瑞林組合物已經正確投與。

如圖55至60中所反映，接受滅菌可注射及經口調配物二者之貓經歷IGF-1及皮質醇之血清濃度變化，該變化可能歸因於卡普瑞林投

與。

首先，如圖55至57中所顯示，利用卡普瑞林之治療誘導貓之血清內之IGF-1含量。具體而言，如圖55中所顯示，在初始利用大部分卡普瑞林調配物向貓給藥後大約2小時至4小時，IGF-1含量在血清中呈現增加。然而，相對於治療前含量，一治療群組(即接受2 mg/kg經口調配物之貓)在投與後8小時僅經歷IGF-1之適度增加之濃度。類似地，在第4天，接受滅菌可注射調配物及4 mg/kg經口調配物之貓呈現持續增加之IGF-1含量，與狗中所觀測到之IGF-1特性類似。在第4天，利用2 mg/kg經口調配物給藥之貓不呈現IGF-1之進一步增加，如圖56中所顯示。如圖57中所顯示，終止治療(第7天)後3天，接受卡普瑞林治療之貓中之血清IGF-1含量在所有治療群組中較小。

更具體而言，在未顯示之數據中，相對於時間0 (即，在投與卡普瑞林組合物前)，至少一些治療群組中之貓呈現於血清中之增加之IGF-1含量。例如，在第1天，在投與後8小時，接受0.75 mg/kg及2 mg/kg滅菌可注射調配物之貓分別呈現血清IGF-1濃度之相對於第1天時間0大約39.8%及43.1%之增加。接受2 mg/kg及4 mg/kg經口調配物之貓分別呈現血清IGF-1濃度之相對於第1天時間0大約26.6%及30.8%之增加。在第4天，在投與後8小時，0.75 mg/kg及2 mg/kg滅菌可注射調配物分別誘導血清IGF-1濃度之相對於第4天時間0大約12.2%及10.8%之增加。類似地，在第4天，在投與後8小時，2 mg/kg及4 mg/kg經口調配物分別誘導血清IGF-1濃度之相對於第4天時間0大約7.6%及0.7%之增加。接受滅菌可注射及4 mg/kg經口調配物之貓可呈現較小量級之增加，此乃因IGF-1之血清濃度總處在相比於接受該等卡普瑞林給藥方案之貓中之IGF-1含量較高之位準下。

現在參照圖58至60，血清中之皮質醇濃度似乎與卡普瑞林投與相關。具體而言，在第1天及第4天(分別圖58及59)，在治療後大約0.5 h，

利用卡普瑞林治療之狗之血清中之皮質醇濃度開始增加。此外，在除 2 mg/kg經口調配物群組以外之所有治療群組中，皮質醇濃度繼續增加直至在90分鐘與120分鐘之間為止，此時該等濃度開始降低直至在480分鐘處達到接近不可檢測含量為止。另外，皮質醇血清含量之增加在第4天相對於在第1天期間檢測之含量減緩。此外，如圖60中所顯示，終止治療(第7天)後3天，接受卡普瑞林治療之貓中之血清皮質醇含量在所有治療群組中類似。

總體而言，大部分給藥方案對貓產生可辨別影響。此外，注意到無毒理學反應。注意到藥理學效應，包括體重及食物消耗無增加，以及血清IGF-1、皮質醇及卡普瑞林之增加之含量。通常，似乎滅菌可注射調配物誘導血清IGF-1、皮質醇及卡普瑞林之較期望特性。

實例10 –針對貓之含有卡普瑞林之食慾喪失控制化合物之給藥方案之進一步改進

接著，進行其他實驗來進一步改進意欲與含有卡普瑞林之食慾喪失控制化合物一起使用之調配物，以證實卡普瑞林血清特性及IGF-1反應，並證實利用含卡普瑞林組合物之治療導致重量增加及增加之食物消耗。特定而言，在7天之適應時期，將總共20隻貓(10隻經閹割雄性及10隻完整雌性)隨機分在4個治療群組之間，其中向每一群組指定5隻動物。具體而言，群組1每天以4 mg/kg體重之卡普瑞林之劑量接受一次調配物1 (稱為相應圖中之PRT2-81；闡述於下文中)；群組2每天以4 mg/kg體重之卡普瑞林之劑量接受一次調配物2 (稱為相應圖中之新形式；闡述於下文中)；群組3每天以4 mg/kg體重之卡普瑞林之劑量接受一次調配物3 (稱為相應圖中之PERT2-86；闡述於下文中)；且群組4每天以4 mg/kg體重之卡普瑞林之劑量接受一次調配物4 (稱為相應圖中之PRT3-99I；闡述於下文中)。

檸檬酸鈉	0.50
氯化鈉	0.70
4-羥基苯甲酸甲酯鹽	0.045
4-羥基苯甲酸丙酯鹽	0.005
索馬甜T200X	0.60
甜菊提取物甜菊糖A 99%	0.70
MagnaSweet Plus液體	0.50
香草醛	0.20
結晶山梨糖醇70%	30.30
麥芽糖醇溶液(Lycasin 80/55)	25.00
無水甘油	20.20
Kollidon 90F (PVP)	1.5
乙醇(ABS)	0.50
純淨水	q.s.

在該等實驗中，在第1天直至第6天，在右側嘴角藉由注射器向所有動物經口投與卡普瑞林之適當調配物。在第6天，在多個時間點自每一隻貓獲取血液樣品用於量測血清中之卡普瑞林及IGF-1。特定而言，在給藥前(0分鐘)、給藥後30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘、240分鐘及480分鐘獲取血液樣品。此外，在0分鐘及480分鐘量測IGF-1，且在每一時期量測卡普瑞林。另外，在第1天、第2天、第3天、第4天及第5天，實施劑量可接受性及適口性觀測結果。

如圖79至82中所總結，貓似乎對於任一調配物均沒有重大問題，但貓似乎普遍不喜歡該給藥程序。通常，該等調配物均不被貓「充分接受」；然而大部分調配物仍被接受，其中一些貓表現出一些不良臨床觀測結果(即，舔舐、咂嘴/唇及流涎)。總體而言，該等調配物通常以類似程度被貓接受。

接著，如圖83及下表4中所顯示，貓均因接受測試調配物而增加重量。平均地，所有群組均經歷介於2%與4%之間之重量增加。

群組	第-1天重量 (平均值 ± SD , kg)	第6天重量 (平均值 ± SD , kg)	第6天相對於第-1天之 平均重量增加
1 – PRT2-81	5.1±1.4	5.2±1.4	2.0%
2 – 新形式	5.0±2.5	5.2±2.4	4.0%
3 – PERT2-86	5.0±1.6	5.2±1.6	4.0%
4 – PRT3-99I	4.9±2.1	5.0±2.0	2.0%

表4：重量變化

如圖84至86及下表5中所圖解說明，所見之貓重量之增加係至少部分歸因於食物消耗之增加。特定而言，在該實驗期間，針對所有動物計算食物消耗，包括在第-3天至第-1天期間之適應時期期間。具體而言，在適應期期間，平均個別食物消耗對於所有雄性研究貓而言係在每天19克至60克之範圍內且對於所有雌性研究貓而言係在每天23克至50克之範圍內。基於第-1天體重，適應平均個別日消耗食物係經計算對於所有雄性研究動物而言為3.6 g/kg至8.8 g/kg且對於所有雌性研究動物而言為6.1 g/kg至14.0 g/kg。如圖84至86中所顯示，當比較適應時期與給藥後時期時，觀測到所有研究動物具有增加之食慾，此導致增加之平均食物消耗。值得注意地，在第6天食物消耗可能因當天收集之許多血液樣品而降低。如表3中所強調，不同調配物中之每一者誘導食物消耗之較大增加。

群組	第-3天至第-1 天之平均值 (g)	第1天至第6天 之平均值(g)	差異(g)	食物攝入增加 百分比
1 – PRT2-81	36.20	67.23	31.03	85.72
2 – 新形式	38.21	75.93	37.72	98.72
3 – PERT2-86	45.33	69.73	24.40	53.83
4 – PRT3-99I	44.13	63.33	19.20	43.51

表5：食物攝入增加

接著，如圖87中所顯示，與貓及狗二者中之先前結果類似，在投與30分鐘內每一測試調配物誘導測試動物中之卡普瑞林濃度之初始尖峰。在初始尖峰後且在下一8小時期間，卡普瑞林之血清濃度降至該分析之檢測限制以下。令人感興趣地，群組1中之動物平均呈現於血清中之卡普瑞林濃度之較高初始尖峰，但最終截至給藥後8小時清除該組合物。另外，如圖88及下表6中所顯示，所有4種測試調配物誘導IGF-1之血清濃度之一定程度之增加。如先前實驗中所論述，該等日增加可並不如人們所預期一般顯著，此歸因於如下之事實：截至第6天，可預期因利用含卡普瑞林組合物治療而具有持續量之在動物中循環之IGF-1。

群組	在T=0 min處 之血清IGF-1 含量(ng/mL)	在T=480 min處 之血清IGF-1含 量(ng/mL)	食物攝入增加 百分比
1 – PRT2-81	714.0	859.1	20.3
2 – 新形式	833.7	922.6	10.7
3 – PERT2-86	952.7	1023.9	7.5
4 – PRT3-99I	1047.6	1085.4	3.6

表6：第6天之血清IGF-1含量之增加百分比

實例11 – 針對貓之包含卡普瑞林之食慾喪失控制化合物之給藥方案之其他改進

為確定針對貓之提供IGF-1及皮質醇含量之期望特性以支持與食慾喪失控制組合物相關之積極效應(即，增加之食慾及肌肉質量)之給藥方案，進行其他實驗。特定而言，此實驗中之所有貓接受不同劑量之來自上文所論述實例10之調配物4。特定而言，將總共30隻貓分成5個群組，其中每一群組中包括3隻雄性及3隻雌性：群組1每天接受一次安慰劑調配物；群組2每天以1 mg/kg之劑量接受一次調配物4；群

組3每天以2 mg/kg之劑量接受一次調配物4；群組4每天以3 mg/kg之劑量接受一次調配物4；且群組5每天以4 mg/kg之劑量接受一次調配物4。所有動物係經口給藥。

該實驗在7天之適應時期後進行，其中此時期意欲允許貓適於與實驗相關之飼餵方案。在第-7天開始，向每一動物供應300克之食物並持續大約4小時之時期，在11:00 AM開始並在3:00 PM結束。移除後，每天將食物稱重來評估消耗。在該等實驗中，在第1天直至第10天，在嘴邊利用適當劑量之調配物4向所有動物經口投與。在第1天及第10天，在多個時間點自每一隻貓獲取血液樣品用於量測血清中之卡普瑞林、IGF-1及/或皮質醇。特定而言，在給藥前(0分鐘)、給藥後30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘、240分鐘及480分鐘獲取血液樣品。亦在第12天及第15天獲取血液樣品來評估卡普瑞林組合物之「清除」。此外，在第-7天、第-1天、第5天及第10天量測個別動物之體重。另外，調配物4之適當給藥係基於在第-1天收集之重量數據。

如圖93及表7中所顯示，相對於基線量，食慾喪失控制組合物之投與導致食物消耗之總體日增加。特定而言，藉由對每一群組在第-3天至第-1天所消耗之食物求平均值來計算基線值，且針對第1天直至第10天計算研究時期平均值。儘管食物消耗在研究期間通常增加，但在第10天(即大量血液取樣之兩天中之一天)，所消耗食物之量略微減少，此可能歸因於血液取樣所誘導之壓力。如表7中所顯示且於圖93中所大體圖解說明，利用所有不同劑量之調配物4之治療導致增加之食物消耗。

群組	第-3天至第-1天(基線) (g)	第1天至第10天(研究時期) (g)	差異(g)	超過基線之食物消耗變化百分比
1 – 安慰劑	43.06	47.25	4.20	9.75
2 – 1 mg/kg	48.33	58.43	10.10	20.90
3 – 2 mg/kg	43.89	62.83	18.95	43.17
4 – 3 mg/kg	45.94	68.78	22.84	49.71
5 – 4 mg/kg	27.67	56.62	28.95	104.62

表7：食物攝入增加

接著，如圖94及下表8中所顯示，利用不同劑量之食慾喪失控制組合物之調配物4的治療亦導致貓之普遍增加之體重。另外，接受安慰劑調配物之動物在第-1天與第10天之間不具有任何體重變化。總體而言，所有實驗群組中之貓因該治療而增加重量，其中相對於安慰劑對照動物，接受3 mg/kg及4 mg/kg劑量之動物呈現體重之顯著增加。

群組	平均值-自基線至第10天之變化(kg)	平均值-自基線至第10天之變化(%)
1 – 安慰劑	0.00	0.00
2 – 1 mg/kg	0.15	3.07
3 – 2 mg/kg	0.16	3.04
4 – 3 mg/kg	0.27	5.38
5 – 4 mg/kg	0.21	4.43

表8：體重變化

現在參照圖95及96，利用不同劑量之食慾喪失控制組合物之調配物4的治療導致血清中之卡普瑞林濃度之相應增加。特定而言，在第1天及第10天兩天之投與後8小時期間，向貓投與之較大劑量之卡普瑞林與血清中所檢測到之較大濃度之卡普瑞林相關。此外，無證據證

明動物內之卡普瑞林累積，此乃因截至在第1天及第10天兩天之投與後8小時卡普瑞林之濃度返回至不可檢測含量。

如圖97至100及下表9及10中所圖解說明，利用不同劑量之食慾喪失控制組合物之調配物4的治療導致貓之血清中之IGF-1含量之初始增加。初始，如圖97及表9中所顯示，在第1天投與後，IGF-1之血清含量在投與後大約120分鐘在實驗群組中開始上升，且截至投與後480分鐘相對於給藥前時間點均較高。此外，如圖98及表10中所顯示，截至第10天，接受非安慰劑調配物之動物在整個取樣時段內均呈現血清中之IGF-1濃度之持續增加。在接受多個連續的每天或每天兩次劑量之包含卡普瑞林之組合物後之IGF-1持續增加與先前所討論的實例一致。總體而言，基於對數據之檢查，似乎群組4 (3 mg/kg)中之動物在該研究時期內呈現IGF-1之最高持續增加。特定而言，如表10中所顯示，群組4之IGF-1在480分鐘時間點相對於給藥前時間點之增加百分比實際上為負值，此係由於在先前24小時內高度持續之IGF-1含量。另外，如圖99及100中所顯示，停止治療後2天(第12天 – 圖99)，血清IGF-1含量開始降低，且截至治療後5天(第15天 – 圖100)，血清IGF-1含量已返回至基線。

群組	IGF-1在480分鐘相對於給藥前含量(0分鐘)之增加百分比
1 – 安慰劑	12.79
2 – 1 mg/kg	44.69
3 – 2 mg/kg	34.35
4 – 3 mg/kg	45.02
5 – 4 mg/kg	56.83

表9：IGF-1血清濃度：第1天

群組	IGF-1在480分鐘相對於給藥前含量(0分鐘)之增加百分比
1 – 安慰劑	5.23
2 – 1 mg/kg	8.51
3 – 2 mg/kg	10.41
4 – 3 mg/kg	-3.45
5 – 4 mg/kg	11.26

表10：IGF-1血清濃度：第10天

如圖101及102中所圖解說明，利用不同劑量之食慾喪失控制組合物之調配物4的治療導致貓之血清中之皮質醇含量之初始增加。特定而言，如圖101中所顯示，在第1天，實驗群組中之每一動物顯示血清皮質醇濃度之初始增加，該血清皮質醇濃度截至投與後480分鐘最終返回至基線位準。此外，實驗群組中在第1天所見之此增加截至第10天減緩。具體而言，如圖102中所顯示，相對於在第1天所檢測之血清濃度尖峰，血清皮質醇濃度之增加消除，此與上文所論述之其他實例一致。另外，如圖103及104中所顯示，在實驗時期後，在第12天及第15天，在實驗或對照動物中檢測到血清皮質醇濃度未持續增加。

實例12 – 貓探索性調配物研究及藥物動力學分析

與一些在狗及貓中進行之其他藥物動力學分析類似，在貓中進行另一藥物動力學研究來評估允許足夠藥物循環以產生食慾刺激並界定貓中之卡普瑞林藥物動力學特性之卡普瑞林調配物。簡言之，將12隻貓隨機分成群組1 (6隻貓)及群組2 (6隻貓)。群組1接受包括0.75 mg/kg之溶解於滅菌水中之卡普瑞林之靜脈內調配物，且群組2經由經口胃管灌食法接受先前測試之調配物。每天測定所有貓之食物消耗。具體而言，在大約11:00 AM向動物供應飼料，其中在大約3:00 PM移除飼料。在移除飼料後，立即計算所消耗之量。首先，所觀測之食物消耗不揭露食物消耗之任何顯著增加(數據未顯示)，但該治療方案之

長度比傳統治療方案短。

初始，給予貓7天適應時期來調整至所提供之實驗條件及飼料。在適應時期後，在第0天，群組1中之所有動物接受含有0.75 mg/kg之劑量之卡普瑞林之組合物的靜脈內注射。在第0天，群組2中之動物以3 mg/kg之卡普瑞林之劑量經由胃管灌食法接受該調配物之經口投與。在第0天，在時間0 (投與前)及投與後5分鐘、10分鐘、30分鐘、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h及12 h自群組1動物獲取血清樣品，且亦在時間0 (投與前)及投與後15分鐘、30分鐘、45分鐘、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h及12 h自群組2動物獲取血清樣品。因此，在第1天，群組2中之動物以1 mg/kg之劑量接受第二劑量之測試調配物，以評估適口性及可接受性，此揭露該調配物之總體可接受性及適口性(數據未顯示)。

參照圖105及106，卡普瑞林之濃度之血清特性在群組1與群組2之間不同。特定而言，如人們所預期，與相比群組2，群組1動物之血清濃度以快得多之速率增加並達到高得多之含量。具體而言，接受卡普瑞林組合物之經口投與之群組2動物在投與後大約2小時經歷血清濃度之較小峰值(大約150 ng/mL)。相反地，接受該組合物之靜脈內注射之群組1動物在投與後大約5分鐘經歷較大峰值(大約625 ng/mL)。現在參照圖107，與群組2中之動物相比，群組1中之動物亦經歷血清中之IGF-1含量之較大增加。

除測試卡普瑞林及IGF-1之上述血漿含量以外，亦完成其他藥物動力學分析。特定而言，已確定，卡普瑞林於群組1動物中之血漿特性係雙相的，其包括分佈及消除分量。此外，此分析亦揭露群組1動物中之卡普瑞林之清除較快(大約30 mL/min/kg)，此與貓中之肝血流實質上類似。由於此相對較快清除速率，表明經口生物可用度在貓中將通常較低且可變。另外，藥物動力學數據亦表明卡普瑞林於貓中之終末半衰期係約0.9小時。群組1動物之總體藥物動力學數據係於圖

108中圖解說明。

群組2動物之血漿特性係由吸收階段、在 $T_{\max}$ 處之平線區或雙峰及快速終末階段組成。特定而言，群組2動物之藥物動力學數據係於圖109中圖解說明。例如，平均 $C_{\max}$ 係148.9 ng/mL且發生在2小時處。該特性之平線區或雙峰可歸因於腸肝循環，其在藥物以藥物偶聯複合物形式於膽汁中消除，以使得該複合物於遠端腸道中分解，以便再吸收該藥物時發生。平線區或雙峰亦可歸因於在腸道中之不同點處之吸收。另外，平均終末半衰期為1.04小時。

實例13 –貓受損腎研究

實施以下研究來評估多個點。首先，進行以下實驗來確定卡普瑞林之調配物在經靜脈內或經皮下投與時是否可刺激具有受損腎功能之貓之食慾。其次，進行以下實驗來評估具有受損腎功能之貓之血清中之卡普瑞林之藥物動力學特性。最後，進行以下實驗來確定在14天經皮下投與之治療後卡普瑞林是否於血清中累積。

適應16隻具有受損腎功能之貓用於以下研究。在該實驗之第0天，指定至群組1 (n=6)之動物以0.75 mg/kg之劑量接受卡普瑞林調配物(即，存於滅菌水中之卡普瑞林)之靜脈內投與。指定至群組2 (n=6)之動物每天以2 mg/kg之劑量接受卡普瑞林調配物(2.1% w/v卡普瑞林、1% w/v苄醇及檸檬酸鹽緩衝液)之皮下投與並持續14天。指定至群組3 (n=4)之動物用作未經治療對照。在該研究期間，在第0天時間點0 (投與前)、投與後5分鐘、10分鐘、30分鐘、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h及12 h自群組1動物獲取血液樣品。在第0天時間點0 (投與前)、投與後15分鐘、30分鐘、45分鐘、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h及12 h及第13天時間點0、投與後30分鐘、1 h、2 h、4 h及8 h自群組2動物獲取血液樣品。另外，在研究第-7天、第-1天及第13天收集體重(僅對於群組2及3)。亦在研究第-7天僅監測群組2及3中之動物之飲食消耗。

參照圖110，在研究期間群組2及3中之動物之體重未發現顯著差異。特定而言，在該研究期間，群組2及3二者中之動物均損失重量，此表明群組2動物中之重量損失可能並非由於該治療。類似地，如圖111中所顯示，在群組2與3中之動物之間所消耗之食物之量無顯著差異，但似乎群組2動物所消耗之食物之原始平均值大於群組3動物所消耗之食物之量之平均值。

參照圖112，在向群組1及群組2中之動物投與卡普瑞林組合物後，卡普瑞林之血清濃度可立即出現初始增加。特定而言，在接受該組合物之靜脈內投與之群組1動物中，卡普瑞林之血清濃度在投與後約5分鐘初始達到尖峰(約397 ng/mL)，且然後截至投與後約8小時逐漸返回至基線。類似地，在0天在接受該組合物之皮下注射劑之群組2動物中，卡普瑞林之血清濃度亦在投與後約15分鐘初始達到尖峰(約833 ng/mL)，且然後截至投與後約8小時返回至基線位準。此外，如圖113中所顯示，在該研究之第13天(即，在先前接受13次投與後)，群組2中之動物在投與後30分鐘呈現血清卡普瑞林濃度之尖峰(約950 ng/mL)，且然後截至投與後約8小時返回至基線位準。由此，似乎在14天之治療後卡普瑞林不在動物之血清中累積，此乃因在第13天時間0及投與後8小時卡普瑞林於群組2動物中之含量係在基線下。

現在參照圖114及115，群組1及群組2中之動物均因利用卡普瑞林之治療而經歷IGF-1之血清濃度之增加。特定而言，在第0天投與後8小時，群組1中之動物經歷IGF-1之增加(圖114)，此亦可在第0天及第13天在群組2動物中看見(圖115)。

另外，亦對來自群組1及群組2動物之血清樣品進行其他藥物動力學分析。參照圖116及117，卡普瑞林於群組1動物中之藥物動力學與先前在若干測試動物中關於快速清除(20 mL/min/kg)所觀測到者類似。此外，估計卡普瑞林之終末半衰期係介於0.67小時與0.9小時之

間。總之，關於經由靜脈內注射之投與，藥物動力學與非腎受損貓實質上類似。

參照圖116及118，亦測定經皮下投與之卡普瑞林之藥物動力學。特定而言，幾何C_{max}係893 ng/mL，且注意到係在0.42小時處。另外，藉由以下方式來測定所吸收劑量之平均分數：區分群組2中之動物之平均曲線下面積(AUC)/劑量，將其除以群組1中之動物之AUC/劑量。在此情形下，所吸收劑量之平均分數(F)係1.37。平均吸收時間較快(0.4 hr)，此表明經由皮下投與之卡普瑞林快速吸收，此比經口投與吸收時間短。此藥物動力學數據合起來表明向貓經皮下投與之卡普瑞林可很好吸收。

根據本揭示內容，無需過多實驗即可製得並執行本文中所揭示並主張之所有組合物及方法。儘管本發明之組合物及方法已根據較佳實施例予以闡述，但熟習此項技術者應明瞭，可改變該等組合物及方法及本文中所闡述方法之步驟或步驟之順序，此並不背離本發明之概念、精神及範圍。更具體而言，應明瞭，某些在化學及生理上均相關之藥劑可代替本文中所闡述之藥劑，同時可達成相同或類似結果。熟習此項技術者顯而易見之所有該等類似替代物及修改均被視為涵蓋於隨附申請專利範圍所界定的本發明之精神、範圍及概念內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種含卡普瑞林(capromorelin)口服組合物之用途，其用於製造治療伴侶動物之食慾喪失之藥物，其中該藥物刺激該伴侶動物之飢餓感，該藥物包含3毫克至4.5毫克治療有效量之卡普瑞林，該治療有效量係基於每公斤伴侶動物體重且每天投與至少一次之量，其中，與投予該藥物之前相比，投與該藥物之後，該伴侶動物之食物攝入增加至少50%，及，其中，與投與該藥物之前的該伴侶動物之體重相比，投與該藥物之後，該伴侶動物體重之瘦肌肉質量增加至少5%。
2. 如請求項1之用途，其中該藥物包含足以在2小時之Tmax達成每毫升血漿150奈克之卡普瑞林之Cmax之卡普瑞林之量。
3. 如請求項1之用途，其中該藥物進一步包含選自由索馬甜(Thaumatococcus)T200X、甜菊糖A (Stevia Rebaudioside A)、MagnaSweet®、蔗糖素、Talin-Pure、OptisweetSD、包含香草之組合物及其組合組成之群之甜味劑。
4. 如請求項1之用途，其中該藥物係選自由噴霧劑、注射劑、丸劑、錠劑、植入物、貼劑及薄膜組成之群。
5. 如請求項1之用途，其中每天至少兩次向該伴侶動物投與該藥物。
6. 如請求項1之用途，其中該藥物投與至少1週之治療時期。
7. 如請求項6之用途，其中該藥物投與至少2週之治療時期。
8. 如請求項7之用途，其中該藥物投與至少1個月之治療時期。
9. 如請求項1之用途，其中該伴侶動物係貓。
10. 如請求項1之用途，其中該伴侶動物係狗。
11. 如請求項1之用途，其中該伴侶動物係馬。

12. 如請求項1之用途，其中該藥物係併同化學療法而投與。
13. 如請求項1之用途，其中該藥物係呈口服液體劑型。
14. 如請求項13之用途，其中該口服液體劑型係噴霧至食物產品上或使用注射器投與。
15. 如請求項1之用途，其中該藥物納入食物產品、零食(treat)或咀嚼物中。
16. 如請求項1之用途，其中該伴侶動物之瘦肌肉質量增加至少10%。
17. 如請求項1之用途，其中，與投與該藥物前之食物攝入相比，該伴侶動物之食物攝入增加至少85%。
18. 一種含卡普瑞林組合物之用途，其用於製造用以增加非人類動物之瘦肌肉質量及治療食慾喪失之口服藥物，其中該藥物刺激該非人類動物之飢餓感，該口服藥物包含3毫克至4.5毫克治療有效量之卡普瑞林，該治療有效量係基於每公斤非人類動物體重且每天投與至少一次之量，其中，與投予該口服藥物前之食物攝入相比，投與該口服藥物之後，該非人類動物之食物攝入增加至少50%，及，其中，與投與該口服藥物之前的該非人類動物之體重相比，投與該口服藥物之後，該非人類動物體重之瘦肌肉質量增加至少5%。
19. 如請求項18之用途，其中該口服藥物係由足以在2小時之Tmax達成每毫升血漿150奈克之卡普瑞林之Cmax之卡普瑞林之量構成。
20. 如請求項18之用途，其中在向非人類動物投與該口服藥物後，該瘦肌肉質量增加至少10%。
21. 如請求項18之用途，其中該口服藥物係併同化學療法而投與。
22. 如請求項18之用途，其中該非人類動物係選自由犬類、貓類及馬類組成之群。

23. 如請求項18之用途，其中，與投予該口服藥物前之食物攝入相比，該非人類動物之食物消耗增加至少85%。
24. 如請求項18之用途，其中該口服藥物進一步包含選自由索馬甜 T200X、甜菊糖 A、MagnaSweet® 蔗糖素、Talin-Pure、OptisweetSD、包含香草之組合物及其組合組成之群之甜味劑。
25. 如請求項18之用途，其中該口服藥物進一步包含至少一種乳化劑。
26. 如請求項18之用途，其中每天至少兩次投與該口服藥物。
27. 如請求項18之用途，其中該口服藥物投與至少1週。
28. 如請求項27之用途，其中該口服藥物投與至少2週。
29. 一種含卡普瑞林組合物之用途，其用於製造用以治療該非人類動物之食慾喪失誘導體重損失之口服藥物，其中該非人類動物經歷食慾喪失誘導體重損失；
其中該非人類動物係經口投與至少一個劑量之該口服藥物，該劑量包含基於每公斤非人類動物體重且每天投與至少一次之3毫克至4.5毫克治療有效量之卡普瑞林，使得該藥物刺激非人類動物之飢餓感；及
其中該非人類動物之至少一種指示物或血漿標誌物係被觀察。
30. 如請求項29之用途，其中向該非人類動物投與額外劑量之該口服藥物至該指示物或血漿標誌物因應該卡普瑞林之劑量而增加或降低之點。
31. 如請求項29之用途，其中該至少一種血漿標誌物係選自由胰島素樣生長因子-1、皮質醇、該非人類動物之體重及卡普瑞林組成之群。
32. 如請求項31之用途，其中在接受該口服藥物之動物中該胰島素

樣生長因子-1、皮質醇及卡普瑞林增加。

33. 如請求項29之用途，其中該指示物係選自由食物消耗量及瘦肌肉質量增加組成之群。
34. 如請求項33之用途，其中該口服藥物係經投與直至該動物增加足夠量之體重為止。
35. 如請求項29之用途，其中該至少一個劑量之該口服藥物包含足以在2小時之Tmax達成每毫升血漿150奈克之卡普瑞林之Cmax之卡普瑞林之量。
36. 如請求項29之用途，其中每天向該非人類動物經口投與至少2個劑量之該口服藥物。
37. 如請求項29之用途，其中該口服藥物投與至少1週。
38. 如請求項37之用途，其中該口服藥物投與至少2週。
39. 如請求項29之用途，其中該口服藥物進一步包含選自由索馬甜 T200X、甜菊糖 A、MagnaSweet® 蔗糖素、Talin-Pure、OptisweetSD、包含香草之組合物及其組合組成之群之甜味劑。
40. 一種含卡普瑞林組合物之用途，其用於製造用以治療伴侶動物之體重損失之口服藥物，其中該伴侶動物正經歷體重損失；
其中該伴侶動物係使用注射器經口投與至少一個劑量之該口服藥物，該劑量包含基於每公斤非人類動物體重且每天投與至少一次之3毫克至4.5毫克治療有效量之卡普瑞林，使得該藥物刺激該伴侶動物之飢餓感；及
其中該伴侶動物之一或多種血漿標誌物或指示物係被評估。
41. 如請求項40之用途，其中該伴侶動物之該一或多種標誌物係選自由伴侶動物體重之變化、該伴侶動物食物攝入之變化及瘦肌肉質量之變化組成之群。
42. 如請求項40之用途，其中該非人類動物係經投與額外劑量之該

口服藥物至該指示物或血漿標誌物於適當位準之點。

43. 如請求項40之用途，其中該口服藥物係經投與直至該伴侶動物增加足夠量之體重為止。
44. 如請求項40之用途，其中每天向該伴侶動物經口投與至少2個劑量之該口服藥物。
45. 如請求項40之用途，其中該一或多種血漿標誌物係選自由胰島素樣生長因子-1、皮質醇及卡普瑞林組成之群。
46. 如請求項40之用途，其中一或多種血漿標誌物之評估包含測定該標誌物於該伴侶動物之血流中之最小量。
47. 如請求項40之用途，其中基於該血漿標誌物於該伴侶動物之血流中之最小量增加或降低口服藥物之劑量。
48. 如請求項40之用途，其中該一或多種血漿標誌物或指示物在經口投與該口服藥物後第1週內進行至少一次評估。
49. 如請求項40之用途，其中該口服藥物進一步包含選自由索馬甜 T200X、甜菊糖 A、MagnaSweet[®]、蔗糖素、Talin-Pure、OptisweetSD、包含香草之組合物及其組合組成之群之甜味劑。
50. 一種口服醫藥組合物，其用於治療非人類動物之食慾喪失，其中該組合物刺激該非人類動物之飢餓感，該口服醫藥組合物包含：

治療有效量之卡普瑞林，該治療有效量包含基於每公斤非人類動物體重且每天投與至少一次之3毫克至4.5毫克之卡普瑞林；
及

至少一種載劑；

其中，與投予該口服醫藥組合物之前相比，投與該口服醫藥組合物之後，該非人類動物之食物攝入增加至少50%，

其中，與投與該口服醫藥組合物之前的該非人類動物之體重

相比，投與該口服醫藥組合物之後，該非人類動物體重之瘦肌肉質量增加至少5%，及

其中該口服醫藥組合物包含足以在2小時之T_{max}達成每毫升血漿150奈克之卡普瑞林之C_{max}之卡普瑞林之量。

51. 如請求項50之口服醫藥組合物，其進一步包含選自由乳化劑及稠化劑組成之群之組份。
52. 如請求項50之口服醫藥組合物，其中該口服醫藥組合物進一步包含選自由索馬甜T200X、甜菊糖A、MagnaSweet[®]、蔗糖素、Talin-Pure、OptisweetSD、包含香草之組合物及其組合組成之群之甜味劑。
53. 如請求項50之口服醫藥組合物，其中該口服醫藥組合物係包含於注射器內。
54. 如請求項50之口服醫藥組合物，其中該口服醫藥組合物係呈溶液或懸浮液之形式。
55. 如請求項50之口服醫藥組合物，其中該載劑包含鹽溶液。
56. 一種包含卡普瑞林之醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療伴侶動物之食慾喪失誘導體重損失之口服藥物，其中該藥物刺激該伴侶動物之飢餓感，其中

其中該伴侶動物係使用注射器經口投與該口服藥物，其中該口服藥物包含基於每公斤伴侶動物體重且每天投與至少一次之3毫克至4.5毫克之卡普瑞林；及

其中該口服藥物之效能係藉由觀測該伴侶動物中之一或多種血漿標誌物或指示物來測定。

57. 如請求項56之用途，其中該一或多種指示物係選自由該伴侶動物體重之變化及該伴侶動物食物攝入之變化組成之群。
58. 一種口服醫藥組合物，其用於治療伴侶動物之食慾喪失，其中

該組合物刺激該伴侶動物之飢餓感，該口服醫藥組合物包含：

治療有效量之卡普瑞林及甜味劑，其中該治療有效量之卡普瑞林包含基於每公斤伴侶動物體重且每天投與至少一次之介於3毫克與4.5毫克之間之卡普瑞林濃度；及

其中該甜味劑係選自由索馬甜 T200X、甜菊糖 A、MagnaSweet®、蔗糖素、Talin-Pure、OptisweetSD、包含香草之組合物及其組合組成之群。

59. 如請求項58之口服醫藥組合物，其中該口服醫藥組合物進一步包含載劑。
60. 如請求項58之口服醫藥組合物，其進一步包含乳化劑及稠化劑中之至少一者。
61. 如請求項58之口服醫藥組合物，其中該口服醫藥組合物係整合於選自由零食、咀嚼物及食物產品組成之群之產品中。
62. 如請求項58之口服醫藥組合物，其中該伴侶動物係貓或狗。
63. 一種含卡普瑞林組合物之用途，其用於製造用於增加家畜之瘦肌肉質量之口服藥物，其中該藥物刺激該家畜之飢餓感，該口服藥物包含3毫克至4.5毫克治療有效量之卡普瑞林，該治療有效量係基於每公斤家畜體重且每天投與至少一次之量，其中，與投予該口服藥物前之食物攝入相比，投與該口服藥物之後，該家畜之食物攝入增加至少50%，及，其中，與投與該口服藥物之前的該家畜之體重相比，投與該口服藥物之後，該家畜體重之瘦肌肉質量增加至少5%。
64. 如請求項63之用途，其中該口服藥物進一步包含選自由索馬甜 T200X、甜菊糖 A、MagnaSweet®、蔗糖素、Talin-Pure、OptisweetSD、包含香草之組合物及其組合組成之群之甜味劑。
65. 如請求項63之用途，其中該口服藥物係與飼料混合。

66. 如請求項63之用途，其中每天至少兩次投與該口服藥物。
67. 如請求項63之用途，其中該家畜之瘦肌肉質量增加至少10%。
68. 如請求項63之用途，其中該口服藥物投與至少1週。
69. 如請求項68之用途，其中該口服藥物投與至少2週。
70. 一種含卡普瑞林組合物之用途，該組合物係包含卡普瑞林及甜味劑，其用於製造用以維持非人類動物之食物消耗之藥物，其中該藥物刺激該非人類動物之飢餓感，其中該藥物係藉由以下方式投與：

獲得該藥物之液體調配物；

將該液體調配物噴霧於食物產品上；及

向非人類動物飼餵該食物產品，

該藥物包含3毫克至4.5毫克之卡普瑞林治療有效量，該治療有效量係基於每公斤非人類動物體重且每天投與至少一次之量；及

其中該甜味劑係選自由索馬甜 T200X、甜菊糖 A、MagnaSweet®、蔗糖素、Talin-Pure、OptisweetSD、包含香草之組合物及其組合組成之群，

其中，與投予該藥物前之食物攝入相比，投與該藥物之後，該非人類動物之食物攝入增加至少50%，及，其中，與投與該藥物之前的該非人類動物之體重相比，投與該藥物之後，該非人類動物體重之瘦肌肉質量增加至少5%。

71. 如請求項70之用途，其中該投與使該非人類動物消耗維持該動物體重之量之食物。