



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0048114
(43) 공개일자 2025년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/437 (2006.01) *A23K 20/132* (2016.01)
A23K 50/20 (2016.01) *A23K 50/40* (2016.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 1/14* (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/437 (2013.01)
A23K 20/132 (2016.05)

(21) 출원번호 10-2025-7009208(분할)

(22) 출원일자(국제) 2013년09월27일

심사청구일자 2025년03월20일

(62) 원출원 특허 10-2023-7019962

원출원일자(국제) 2013년09월27일

심사청구일자 2023년07월12일

(85) 번역문제출일자 2025년03월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/062227

(87) 국제공개번호 WO 2014/052780

국제공개일자 2014년04월03일

(30) 우선권주장

61/706,164 2012년09월27일 미국(US)

(71) 출원인
아라타나 세라퓨틱스, 임크.
미국 인디애나 그린필드 이노베이션 웨이 2500

(72) 발명자
줄러스, 빌
미국, 캔자스 66103, 캔자스 시티, 올라더 불바드
1901
로즈, 린다
미국, 캔자스 66103, 캔자스 시티, 올라더 불바드
1901
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
강명구

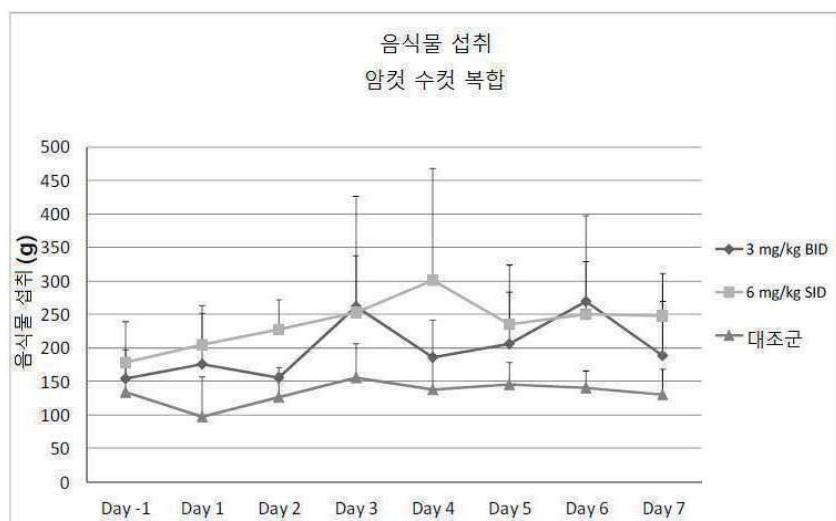
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 식욕부진을 조절 화합물 조성물 및 이의 이용 방법

(57) 요 약

본 발명은 한 마리 또는 그 이상의 반려 동물들 또는 가축의 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 치료하는 방법을 제시한다. 상기 방법은 치료요법적 유효량의 카프로모레린을 포함하는 조성물을 상기 반려 동물 또는 가축에게 투여하기 위하여 제공된다. 임의선택적으로, 1회 또는 그 이상 풍미제 또는 풍미-차단제가 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물에 추가되어 상기 반려 동물 또는 가축용 상기 조성물의 풍미를 강화 또는 차단시킨다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A23K 50/20 (2016.05)

A23K 50/40 (2016.05)

A61K 9/0095 (2013.01)

A61P 1/14 (2018.01)

(72) 발명자

해이넨, 에른스트

미국, 캔자스 66103, 캔자스 시티, 올라더 불바드

1901

예바라즈, 고피나트

뉴질랜드, 오클랜드, 마누레와, 스텔링 애비뉴 2

명세서

청구범위

청구항 1

담체 및 카프로모레린- 함유 조성물을 포함하는 반려동물의 식욕부진을 치료하기 위한 경구 약학 조성물로서,

상기 카프로모레린- 함유 조성물은 1일 1회 투여되는 반려동물의 체중 1 킬로그램당 3.0 밀리그램 내지 4.5 밀리그램의 카프로모레린을 포함하고, 반려동물에서 2시간 Tmax에서 카프로모레린 또는 그의 대사산물의 Cmax가 혈장 1 밀리리터당 150 나노그램을 달성하고,

상기 카프로모레린은 시상하부의 성장 호르몬 분비 촉진 인자 수용체(GHS-R)에 결합하고, 상기 결합에 의해 성장 호르몬의 방출과는 독립된 상기 반려 동물에서의 공복이 자극되고,

상기 경구 약학 조성물은, 상기 경구적 약학 조성물의 투여 6일째의 투여 후에 있어서의 상기 반려 동물의 섭식량의, 첫회 투여로부터 2일 전에 있어서의 상기 반려 동물의 섭식량에 대한 비율(%)을, 위약 투여군에서 당해 비율(%)보다도 50% 이상 높아지도록 증가시키는, 반려 동물의 식욕 부진을 치료하기 위한 경구 약학 조성물.

청구항 2

담체 및 카프로모레린- 함유 조성물을 포함하는 반려동물의 식욕부진을 치료하기 위한 경구 약학 조성물로서,

상기 카프로모레린- 함유 조성물은 1일 1회 투여되는 반려동물의 체중 1 킬로그램당 3.0 밀리그램 내지 4.5 밀리그램의 카프로모레린을 포함하고, 반려동물에서 25분 Tmax에서 카프로모레린 또는 그의 대사산물의 Cmax가 혈장 1 밀리리터당 905 나노그램을 달성하고,

상기 카프로모레린은 시상하부의 성장 호르몬 분비 촉진 인자 수용체(GHS-R)에 결합하고, 상기 결합에 의해 성장 호르몬의 방출과는 독립된 상기 반려 동물에서의 공복이 자극되고,

상기 경구 약학 조성물은, 상기 경구 의약 조성물의 투여 6일째의 투여 후에 있어서의 상기 반려 동물의 섭식량의, 첫회 투여로부터 2일 전에 있어서의 상기 반려 동물의 섭식량에 대한 비율(%)을, 위약 투여군에서 당해 비율(%)보다도 50% 이상 높아지도록 증가시키는, 반려 동물의 식욕 부진을 치료하기 위한 경구 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 경구 약학 조성물은 유화제 및 점성제로 구성되는 군으로부터 선택된 성분을 더 포함하는, 반려 동물의 식욕 부진을 치료하기 위한 경구 약학 조성물.

청구항 4

반려동물의 식욕 부진을 치료하는 방법으로서, 반려동물에게 카프로모레린-함유 조성물의 치료적 유효량을 경구적으로 투여하는 단계를 포함하며,

상기 카프로모레린- 함유 조성물의 치료적 유효량은 반려동물의 체중 1kg당 카프로모레린 3.0밀리그램 내지 4.5 밀리그램을 1일 1회 투여되며,

카프로모레린은 시상하부의 성장 호르몬 분비 촉진 수용체(GHS-R)에 결합하고, 이 결합은 성장 호르몬 방출과 무관하게 반려동물의 공복을 자극하고,

상기 카프로모레린-함유 조성물의 투여 6일째의 투여 후에 있어서의 상기 반려 동물의 섭식량의, 첫회 투여로부터 2일 전에 있어서의 상기 반려 동물의 섭식량에 대한 비율(%)이, 위약 투여군에서 당해 비율(%)보다도 50% 이상 더 높은, 반려동물의 식욕 부진을 치료하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 카프로모레린- 함유 조성물은 2시간의 Tmax에서 카프로모레린 또는 그 대사산물의 Cmax가 혈장 1밀리리터당 150나노그램이 되기 위해 충분한 양의 카프로모레린을 포함하는, 반려동물의 식욕 부진을 치료하는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 카프로모레린- 함유 조성물은 감미료를 포함하고,

상기 감미료는 타우마틴, 수크랄로스, 네오팜, 사카린나트륨, 네오헤스페리딘 디하이드로칼콘, 레바우디오사이드 A, 스테비올 글리코사이드, 감초, 글리시리진산, 글리시리진산 모노암모늄, 수크로스, 포도당, 과당, 말토덱스트린, 소르비톨, 말티톨, 이소말트, 글리세롤, 바닐라 - 함유 조성물 및 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 반려동물의 식욕 부진을 치료하는 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 카프로모레린- 함유 조성물은 2주 치료 기간 동안 투여되는, 반려동물의 식욕 부진을 치료하는 방법.

청구항 8

제4항에 있어서, 카프로모레린- 함유 조성물이 1개월 치료 기간 동안 투여되는, 반려동물의 식욕 부진을 치료하는 방법.

청구항 9

제4항에 있어서, 반려동물이 고양이, 개 및 말로 구성되는 군으로부터 선택되는, 반려동물의 식욕 부진을 치료하는 방법.

청구항 10

제4항에 있어서, 카프로모레린 함유 조성물이 액체 경구 투여 형태이고, 액체 경구 투여 형태는 식품에 분무되거나 주사기를 사용하여 투여되는, 반려동물의 식욕부진을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원들에 대한 교차-참조

[0002]

본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)하에 2012년 9월 27일자로 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 61/706,164에 대해 우선권을 주장하며, 이의 내용은 본원 명세서에 참고자료로 편입된다.

[0004]

발명의 분야

[0005]

본 발명은 식욕부진을 조절 화합물과 동물들의 식욕부진을 조절하기 위하여 이를 이용하는 것에 관계한다. 특히, 본 발명은 식욕부진 또는 체중 감소, 노쇠, 및/또는 쇠약을 유도하는 중병 또는 장애를 앓고 있는 동물들의 음식 섭취를 증가시키고, 순수 근육(lean muscle)의 성장을 잠재적으로 유도할 수 있는 식욕부진을 조절 화합물의 새로운 용도에 관계한다.

배경 기술

[0006]

발명의 배경

[0007]

인간과 같이, 반려 동물들과 가축들로 식욕부진과 다른 장애를 앓고 이로 인하여 순수 근육을 상실할 수 있고 신체 활동에 참여할 수 없으며, 그리고 반려 동물과 주인에게 바람직하지 못한 기타 결과를 초래할 수 있다. 예를 들면, 암, 심장 질환, 또는 만성 신장 질환을 앓고 있는 반려동물들은 식욕부진, 체중 감소, 일반적인 노쇠, 및/또는 악액질(cachexia)을 앓을 수 있다. 더욱이, 식욕부진, 체중 감소, 일반적인 노쇠 및/또는 악액질이 포함된 상태 또는 고통으로 이를 동물의 음식 섭취의 감소됨으로써 칼로리, 비타민, 미네랄, 단백질, 그리고 기타 필수 영양 성분들이 더 감소된다는 사실에 의해 최소한 부분적으로 악화될 수 있다. 그 결과, 이들 동물들은 순수 근육의 감소, 면역계의 약화가 포함된 전신 허약을 나타낼 수 있으며, 이로써 동물들은 감염에 취약할 수 있다.

[0008]

더욱이, 음식 소비의 전반적인 증가가 동물에게 도움이 될 수 있지만, 이들 동물은 지방 조직의 침착이 유의적으로 증가되는 경험하지 않는 것이 중요하다. 따라서, 지방 조직의 유의적인 증가를 유도하지 않으면서 식욕부진을 조절하기 위한 조성물 및 이 조성물을 이용하는 방법이 바람직할 것이다. 현재까지, 식욕부진, 원치않는 체중 감소, 일반적인 노쇠, 쇠약, 그리고 기타 관련된 고통, 합병증, 그리고 중병 치료용으로 승인된 수의학적 활성 약학 성분들은 없다. 그렇기 때문에, 반려 동물들을 포함한 동물들의 식욕부진 치료에 이용되는 화합물 또는 치료가 필요하다.

[0009]

반려 동물들에서 순수 근육량을 증가시키는 화합물 또한 바람직하며, 그러나 가축에서 특히 바람직하다. 순수 근육량의 증가는 반려 동물들과 가축의 전반적인 건강에 중요하다. 순수 근육량을 키우면서 식욕부진을 조절하는 화합물은 관련 업계에서 기존에 제시되지 않았다. 따라서, 순수 근육량을 키우면서, 식욕부진을 감소시킬 수 있는 화합물이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010]

발명의 요약

[0011]

본 발명은 식욕부진을 조절하고, 또한 순수 근육량을 또한 증가시킬 수 있는 조성물 및 이에 이 화합물의 이용 방법에 관계한다. 예를 들면, 상기 식욕부진을 조절하는 화합물 바람직하게는 그렐린(ghrelin) 항진제, 이를 테면 카프로모레린(capromorelin)을 포함하며, 반려 동물들 (가령, 갯과동물 또는 고양잇과 동물) 또는 가축 (가령, 음식 재료로 이용되는 동물들)에게 1회 또는 그 이상으로 투여된다. 그렐린 길항제를 포함하는 상기 조성물은 바람직하게는 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 치료하거나 또는 순수 근육량의 추가를 촉진하는데 치료 요법적 유효량으로 제공된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 구강 또는 정맥 내로 투여하는 것이 포함된, 다양한 상이한 경로를 통하여 반려동물 또는 가축에게 투여되며, 그리고 치료 섭생 동안 하루에 최소한 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 오로지 예를 드는 것으로써, 한 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 동물 체중 kg 당 바람직하게는 약 0.2 내지 6 mg(milligrams)의 카프로모레린 농도를 포함한다. 상기 화합물은 알약 또는 액체일 수 있으며, 임의의 불쾌한 또는 쓴 맛을 차단하기 위하여 풍미가 더해질 수 있다. 더욱이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 화학요법 치료와 연합된 식욕부진을 최소한 부분적으로 방지, 억제, 조절 및/또는 완화시키기 위한 화학요법 섭생과 함께 투여된다. 다른 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 음식물, 과자(treat), 및/또는 껌의 일부분으로 투여된다. 예를 들면, 바람직한 구체예에 있어서 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물이 소비 개체에게 도달되기 전에 음식물에 통합되도록 상기 음식물, 과자, 또는 껌이 제조된다. 대안으로, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 액체로 제형화될 수 있고, 동물의 음식물, 이를 테면 가축용 사료에 분무될 수 있다. 대안 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 미리 만들어진 음식물, 과자, 또는 껌에 추가된 후 반려 동물들에 공급된다.

[0012]

특히, 인간이 아닌 동물에서 순수 근육량을 증가시키는 방법이 제시된다. 바람직하게는, 이 방법은 카프로모레린 조성물을 인간이 아닌 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 바람직하게는 체중 감소를 완화시킨다. 상기 카프로모레린 조성물은 바람직하게는 구강으로 투여된다. 상기 카프로모레린 조성물의 투여분량(dose)은 바람직하게는 카프로모레린 조성물의 치료요법적으로 유효한 투여분량이다. 상기 카프로모레린 조성물은 임의선택적으로 1개 또는 그 이상 풍미제 또는 풍미-차단제(flavor-masking agents)를 포함할 수 있지만, 그러나 반드시 필요한 것은 아니다. 바람직한 구체예에 있어서, 치료요법적으로 유효한 투여분량의 상기 카프로모레린 조성물은 상기 카프로모레린 조성물을 제공받지 않은 동물 또는 동물이 음식 소비를 안 한 경우와 비교하였을 때, 식욕부진을 겪고 있는 동물들이 상대적으로 더 많은 양의 음식을 소비하도록 인간이 아닌 동물 또는 가축을 유도한다. 더욱이, 치료요법적으로 유효한 투여분량의 상기 카프로모레린 조성물은 바람직하게는 상기 카프로모레린 조성물을 제공받지 않은 동물과 비교하여, 순수 근육량을 증가시킨다. 바람직하게는, 순수 근육량은 1% 내지 100% 증가되는데, 이를 테면, 순수 근육량은 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 그리고 95% 증가가 가시화된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린 조성물은 인간이 아닌 동물 체중 kg당 약 0.2 내지 6 mg의 카프로모레린의 농도를 포함한다. 더욱이, 상기 조성물에서 카프로모레린의 농도는 0.5 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg 또는 이들 사이의 값으로 제공될 수 있으며, 이때, 카프로모레린의 양은 상기 동물 체중 kg기준이다. 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명의 카프로모레린 조성물, 이때 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 대략 2 시간의

T_{max}에서 혈장 ml(milliliter)당 대략 150 ng(nanograms)의 카프로모레린 또는 이의 대사물질의 C_{max}를 획득하기 위하여 충분한 양의 카프로모레린을 포함한다. 더욱이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 카프로모레린 조성물은 화학요법 치료와 연합된 식욕부진을 최소한 부분적으로 방지, 억제, 조절 및/또는 완화시키기 위한 화학요법 섭생과 함께 인간이 아닌 동물에게 투여된다. 바람직하게는, 순수 근육량 또한 증가된다.

[0013]

본 발명은 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 경험하는 인간이 아닌 동물을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 바람직하게는 인간이 아닌 동물이 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 겪는지를 결정하고, 그리고 최소한 1회 투여분량의 카프로모레린을 포함하는 조성물을 상기 인간이 아닌 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구체예에 있어서, 상기 방법은 지표 (가령, 음식 소비, 체중, 순수 근육량, 인슐린-유사 성장인자의 수준, 성장 호르몬, 등등)을 관찰하거나 또는 인간이 아닌 동물로부터 시료를 획득하고, 이 시료내 혈장 표지 (가령, 인슐린-유사 성장인자의 수준, 성장 호르몬, 등등)의 양을 측정하는 단계를 더 포함한다 일부 구체예들에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물의 투여분량은 시료내 혈장 표지의 양에 의해 조정될 수 있다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 상기 인간이 아닌 동물의 체중이 충분한 정도로 증가될 때까지 상기 동물에게 투여될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 혈장 표지는 인슐린-유사 성장인자-1, 코티솔, 카프로모레린, 그리고 이의 조합들중 최소한 하나일 수 있다. 예를 들면, 특정 구체예들에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물의 투여분량은 시료내 인슐린-유사 성장인자-1의 양의 증가를 유도하는 수준으로 증가된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물의 투여분량은 시료내 코티솔의 양이 대응하게 감소되도록 감소될 수 있다. 다른 구체예에 있어서, 상기 방법은 상기 인간이 아닌 동물로부터 혈청 시료를 획득하는 단계를 더 포함하며, 여기에서 상기 혈청 시료는 임의선택적으로 특정 혈장 표지들의 수준 또는 시간을 두고 특정 혈장 표지들의 수준의 변화에 대하여 분석될 수 있다.

[0014]

본 발명은 인간이 아닌 동물들의 식욕부진 치료를 위한 약학 조성물을 추가로 제시한다. 상기 약학 조성물은 바람직하게는 치료요법적 유효량의 카프로모레린과 최소한 하나 운반체를 포함한다. 임의선택적으로, 상기 약학 조성물은 풍미제 또는 풍미-차단제 (가령, 감미제, 구미를 둘구는 물질(savory agent), 쓴맛을 내는 물질, 신맛을 내는 물질, 등등)중 최소한 하나를 또한 포함한다. 더욱이, 특정 구체예들에 있어서, 상기 약학 조성물은 유화제 또는 점성화 물질, 또는 이의 조합들을 포함한다. 예를 들면, 상기 약학 조성물은 바람직하게는 유화제 및/또는 점성화 물질의 용적당 약 0.01% 내지 약 10wt%를 포함하며, 여기에서 이들 값 이를 테면 유화제 및/또는 점성화 물질의 용적 당 0.03%, 0.2%, 0.4%, 0.6%, 0.8%, 1.0%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 및 10wt%가 고려된다. 상기 치료요법적 유효량의 카프로모레린은 바람직하게는 인간이 아닌 동물 체중 kg당 약 0.2 내지 6 mg 범위 농도의 카프로모레린을 포함한다 더욱이, 상기 조성물에서 카프로모레린의 농도는 0.5 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg 또는 이들 사이의 값으로 제공될 수 있으며, 이때, 카프로모레린의 양은 상기 동물 체중 kg기준이다. 본 발명의 추가 구체예에 있어서, 상기 약학 조성물은 운반체를 포함하고, 투여분량의 용적은 구강 투여용 주사기내에 포함될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물, 이때 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 대략 2 시간의 T_{max}에서 혈장 ml당 대략 150 ng의 카프로모레린 또는 이의 대사물질의 C_{max}를 획득하기 위하여 충분한 양의 카프로모레린을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물을 구강, 정맥내, 근육내, 및/또는 피하 투여용으로 제형화될 수 있다. 운반체를 포함하는 구체예들에 있어서, 상기 운반체는 상기 카프로모레린과 혼합될 수 있는 염 또는 완충 용액을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 염 또는 완충 용액이 포함된 구체예는 정맥내 또는 피하 투여를 통하여 투여될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 바람직한 투여분량은 체중 kg 당 약 1, 약 3, 약 4.5, 및/또는 약 6 mg의 투여분량의 카프로모레린으로 제공된다. 본 발명의 약학 조성물의 투여분량은 예정된 기간 동안 하루에 최소한 1회 또는 최소한 2회 인간이 아닌 동물에게 바람직하게 투여되지만, 추가 후속 투여분량이 고려된다. 한 구체예에 있어서, 투여를 위한 예정된 기간은 약 7일이다.

[0015]

반려동물의 체중 감소를 치료하는 추가 방법이 본 발명에 의해 제시된다. 바람직하게는, 동물 또는 가축의 순수 근육량을 키우는 방법 또한 제시된다. 상기 방법은 바람직하게는 반려 동물이 체중 감소를 겪고 있는지를 판단하고, 그리고 최소한 하나 투여분량의 카프로모레린을 포함하는 조성물을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 방법은 상기 조성물을 주사기를 이용하여 상기 동물에 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 임의선택적으로 동물의 한 가지 또는 그 이상의 체중감소와 연관된 혈장 표지들을 평가하는 추가 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물의 투여분량은 한 가지 또는 그 이상 혈장 표지들의 평가에 의해 조정된다. 상기 혈장 표지들은 바람직하게는 인슐린 유사 성장인자-1, 코티솔, 카프로모레린, 그리고 이의 조합들을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 예를 들면, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물의 투여분량은 동물에 존재하는 상기 혈장 표지의 수준에 따라 증가 또는 감소될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물은 반려 동물에게 하루에 최소한 1회 또는 최소한 2회 투여된다. 상기 조성물의 바람

직한 투여분량은 반려 동물 또는 가축의 체중 kg당 약 0.2 내지 6 mg의 카프로모레린의 농도를 포함한다. 더욱이, 상기 조성물에서 카프로모레린의 농도는 0.5 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg 또는 이들 사이의 값으로 제공될 수 있으며, 이때, 카프로모레린의 양은 상기 동물 체중 kg기준이다. 한 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물, 이때 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 대략 2 시간의 Tmax에서 혈장 m1당 대략 150 ng의 카프로모레린 또는 이의 대사물질의 Cmax를 획득하기 위하여 충분한 양의 카프로모레린을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 구강, 정맥내, 근육내, 피하, 또는 복강내 투여에 의해 반려 동물에게 투여된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 동물이 후속 투여 분량을 필요로 하는지, 또는 증가된 양의 상기 카프로모레린- 포함하는 조성물을 요구하는지를 판단하기 위하여 지표가 평가된다. 상기 지표들은 체중의 변화, 체중 증가, 체중 감소, 음식 섭취의 변화, 그리고 순수 근육량의 증가 또는 감소를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0016] 인간이 아닌 동물에서 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 치료하기 위한 키트가 본 발명에 의해 또한 제시된다. 상기 키트는 바람직하게는 주사기와 카프로모레린이 포함된 약학 조성물을 포함하는 용기를 포함한다. 상기 키트는 바람직하게는 투여분량의 상기 조성물을 용기로부터 빼내고, 이 투여분량을 상기 인간이 아닌 동물에게 투여하기 위한 사용자 지침을 또한 포함한다. 상기 지침은 바람직하게는 약 1회 투여분량의 상기 조성물을 주사기를 이용하여 용기로부터 빼내고, 이 주사기로 상기 약학 조성물의 약 1회 투여분량을 상기 인간이 아닌 동물에게 투여하도록 사용자에게 지시한다. 키트에 포함된 약학 조성물은 바람직하게는 구강, 정맥내, 근육내, 및/ 또는 피하 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0017] 본 발명의 추가 방법은 상기 인간이 아닌 동물들의 체중을 건강하게 증가되도록 유도할 수 있는 약학 조성물로 인간이 아닌 동물들 (가령, 가축)을 치료하기 위하여 제공되며, 여기에서 인간이 아닌 동물들은 반려 동물들과 가축을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, 본 발명의 약학 조성물이 인간이 아닌 동물에게 투여된 후, 바람직하게는 효과적인 및/또는 개선된 체중 증가가 유도된다. 상기 약학 조성물이 가축에게 투여된 한 구체예에 있어서, 상기 가축은 바람직하게는 순수 근육량이 증가된다. 본 발명의 약학 조성물은 한 가지 또는 그 이상 투여 경로를 통하여 상기 인간이 아닌 동물들에게 투여될 수 있다. 투여 경로는 바람직하게는 구강, 정맥내, 또는 가축의 피하 또는 근육 조직내 배치된 임플란트로 구성된 군에서 선택되지만, 이에 한정되지 않는다. 대안으로, 본 발명의 약학 조성물은 생명의 유지를 위하여 상기 인간이 아닌 동물들에게 제공되는 사료에 혼합될 수 있다. 추가적인 대체 구체예에 있어서, 상기 조성물은 알약, 테블릿, 임플란트, 패취, 필름, 주사, 죠약, 경피, 식품용 스프레이, 액체가 채워진 주사기, 등등, 또는 이의 조합들의 형태로 투여될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 음식물 (가령, 가축 사료)의 일부분으로 가축에게 투여될 수 있으며, 정상적인 사료공급 과정에 의해 가축에게 상기 조성물이 투여되게 된다. 추가적으로, 상기 조성물은 가축의 체중 kg 당 0.2 mg 내지 6.0 mg의 투여 분량의 카프로모레린으로 가축에게 투여될 수 있다. 더욱이, 상기 조성물에서 카프로모레린의 농도는 0.5 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg 또는 이들 사이의 값으로 제공될 수 있으며, 이때, 카프로모레린의 양은 상기 동물 체중 kg기준이다. 바람직하게는, 인간이 아닌 동물들 (가령, 가축)은 본 발명의 약학 조성물의 투여 이후 순수 근육량의 증가를 보인다. 바람직하게는, 순수 근육량을 키우면 하위 소비자들에게 판매를 위한 개선된 고기가 생산된다.

[0018] 추가 구체예에 있어서, 본 발명의 약학 조성물은 개 또는 고양이의 식욕부진 치료에 적합한 구강 약학 조성물로 제공된다. 바람직하게는, 상기 구강 약학 조성물은 치료요법적 유효량의 카프로모레린을 포함한다. 상기 치료요법적 유효량의 카프로모레린은 바람직하게는 개 또는 고양이 체중 kg 당 약 0.2 mg 내지 약 4 mg 농도의 카프로모레린을 포함한다. 그러나, 카프로모레린의 농도는 개 또는 고양이 체중 kg 당 약 0.5 mg, 0.8 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 그리고 약 4.0 mg 양의 카프로모레린을 또한 포함할 수 있다.

[0019] 반려 동물들의 간 지질증을 치료하는 또는 방지하는 방법이 또한 본 발명에서 제시된다. 바람직하게는 상기 반려 동물은 고양이지만, 그러나, 본 발명은 이제 한정되지 않으며, 다른 반려 동물 이를 테면, 개가 포함될 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 상기 방법은 바람직하게는 치료요법적 유효량의 카프로모레린을 포함하는 조성물을 상기 반려 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 조성물은 주사기, 스프레이, 알약, 또는 테블릿에서 선택된 그러나 이에 한정되지 않은 투여 방식을 이용하여 구강으로 투여될 수 있거나 또는 상기 조성물은 장관으로 투여될 수 있다. 상기 조성물의 바람직한 투여분량은 상기 반려 동물들의 체중 kg 당 약 2 mg 내지 약 4 mg 농도의 카프로모레린을 포함한다. 그러나, 카프로모레린의 농도는 개 또는 고양이 체중 kg 당 약 0.5 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 그리고 약 4.0 mg 양의 카프로모레린을 또한 포함할 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 대략 2 시간의 Tmax에서 혈장 m1당 대략 150 ng의 카프로모레린 또는 이의 대사물질의 Cmax를 획득하기 위하여 충분한 양의 카프로모레린을 포함한다.

[0020] 인간이 아닌 동물에서 식욕부진을 치료하기 위한 방법이 본 발명에 의해 또한 제시된다. 상기 방법은 바람직하게는 충분한 체중 증가가 있을 때 까지 일일 최소한 1회 약학 조성물을 상기 인간이 아닌 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 측면들에 있어서, 충분한 체중 증가는 상기 인간이 아닌 동물이 상기 약학 조성물을 제공 받기 전과 비교하여 체중이 5%, 10%, 또는 20% 증가된 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 약학 조성물은 인간이 아닌 동물 체중 kg당 대략적으로 3 mg의 카프로모레린을 포함한다.

[0021] 추가적으로, 반려 동물에서 체중을 유지하는 방법이 또한 본 발명에서 제시된다. 상기 방법은 바람직하게는 카프로모레린을 포함하는 조성물의 양을 상기 반려 동물에게 투여하고, 그리고 상기 동물의 체중이 유지되는지를 판단하기 위하여 상기 반려 동물의 체중을 관찰하는 단계를 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 약 1개월 동안 2일에 최소한 한번씩 상기 반려 동물에게 투여된다. 약학 조성물의 바람직한 투여분량은 상기 반려 동물들의 체중 kg 당 약 0.2 mg 농도의 카프로모레린을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 조성물은 구강으로 투여되거나 또는 껌, 과자, 또는 음식물의 일부분으로 투여될 수 있다.

[0022] 약학 조성물과 운반체의 투여에 의해 원하는 약력학 값을 얻는 방법이 또한 제시된다. 상기 방법의 일부분으로 투여된 조성물은 바람직하게는 대략 2 시간의 T_{max} 에서 혈장 ml당 대략 150 ng의 카프로모레린 또는 이의 대사물질의 C_{max} 를 획득하기 위하여 충분한 양의 카프로모레린을 포함한다. 대안으로, 상기 조성물은 대략 25분의 T_{max} 에서 혈장 ml당 대략 905 ng의 카프로모레린 또는 이의 대사물질의 C_{max} 를 획득하기 위하여 충분한 양의 카프로모레린을 포함한다. 바람직하게는, 상기 T_{max} 는 약 25분 내지 2 시간이며, 여기에서 T_{max} 는 25 분, 30 분, 1 시간, 또는 2 시간일 수 있다. 상기 C_{max} 는 바람직하게는 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL 범위가 된다.

[0023] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 이용된 모든 기술적 그리고 과학적 용어들은 출원시 본 발명이 속하는 분야의 통상적 숙련자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 특이적으로 정의된 경우, 본 명세서에서 제시된 정이는 임의의 사전 또는 외부 정의에 우선된다. 더욱이, 내용에 의해 요구되지 않는 한, 단수는 복수를 포함하며, 복사는 단수를 포함한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "또는" 이란 명시적으로 다른 언급이 없는 한, "및/또는" 을 말한다. 본 명세서에서 언급된 모든 특허 및 공개내용은 참고자료에 편입된다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 제 1 카프로모레린 치료 섭생 (체중 kg 당 3 mg의 카프로모레린이 하루에 2회 투여됨), 제 2 카프로모레린 치료 섭생(체중 kg 당 6 mg의 카프로모레린이 하루에 1회 투여됨), 그리고 음성 대조군 간에 비교를 나타낸 선 그래프다.

도 2는 오직 수컷 비글개로부터 도 1의 음식 섭취 데이터를 나타내는 선 그래프다.

도 3은 오직 암컷 비글개로부터 도 1의 음식 섭취 데이터를 나타내는 선 그래프다.

도 4는 제 1 카프로모레린 치료 섭생, 제 2 카프로모레린 치료 섭생, 그리고 음성 대조군 간의 비교를 나타내는 선 그래프다.

도 5는 제 1 카프로모레린 치료 섭생, 제 2 카프로모레린 치료 섭생, 그리고 음성 대조군 간의 비교를 나타내는 선 그래프다.

도 6은 오직 수컷 비글개에서 도 5에 나타낸 기준 데이터로부터 체중 증가를 나타내는 선 그래프다.

도 7은 오직 암컷 비글개에서 도 5에 나타낸 기준 데이터로부터 체중 증가를 나타내는 선 그래프다.

도 8은 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 처리된 수컷과 암컷 개의 혈청에서 카프로모레린 농도 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 9는 오직 수컷 비글개로부터 도 8에 나타낸 혈청에서 카프로모레린 농도를 나타내는 선 그래프다.

도 10은 오직 암컷 비글개로부터 도 8에 나타낸 혈청에서 카프로모레린 농도를 나타내는 선 그래프다.

도 11은 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 1일차 시점에서 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 12는 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 2일차 시점에서 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 13은 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 4일차 시점에서 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 14는 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 7일차 시점에서 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 15는 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 종료후 3일차 시점에서 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도의 측정을 나타내는 막대 그래프다.

도 16은 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 1일차 시점에서 혈청내 성장 호르몬 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 17은 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 2일차 시점에서 혈청내 성장 호르몬 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 18은 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 4일차 시점에서 혈청내 성장 호르몬 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 19는 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 7일차 시점에서 혈청내 성장 호르몬 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 20은 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 종료후 3일차 시점에서 혈청내 성장 호르몬 농도의 측정을 나타내는 막대 그래프다.

도 21은 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 1일차 시점에서 혈청내 코르티솔 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 22는 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 2일차 시점에서 혈청내 코르티솔 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 23은 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 7일차 시점에서 혈청내 코르티솔 농도의 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 24는 제 1 치료 섭생, 제 2 치료 섭생, 그리고 음성 대조군로 치료된 수컷과 암컷 개의 치료 종료후 3일차 시점에서 혈청내 코르티솔 농도의 측정을 나타내는 막대 그래프다.

도 25는 8 시간에 걸쳐 수컷과 암컷 비글개의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정함으로써, 양성 대조군(가령, 정맥내 투여)와 2개의 풍미 제형이 복합된 제 1 카프로모레린 치료 섭생을 테스트하는 실험 결과를 나타낸 선 그래프다.

도 26은 8 시간에 걸쳐 수컷과 암컷 비글개의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정함으로써, 추가 3개의 풍미 제형이 복합된 제 1 카프로모레린 치료 섭생을 테스트하는 실험 결과를 나타낸 선 그래프다.

도 27은 도 25 및 26에 나타낸 실험 결과로부터 수컷과 암컷 비글래에서 인슐린-유사 성장인자-1의 혈청 농도를 나타내는 막대 그래프다.

도 28은 8 시간에 걸쳐 수컷과 암컷 비글개의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정함으로써, 4개의 풍미 제형이 복합된 제 1 카프로모레린 치료 섭생을 테스트하는 실험 결과를 나타낸 선 그래프다.

도 29는 도 28에 나타낸 실험 결과로부터 수컷과 암컷 비글래에서 인슐린-유사 성장인자-1의 혈청 농도를 나타내는 막대 그래프다.

도 30은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물을 제공받은 비글개가 섭취한 전체 음식을 나타내는 막대 그래프다.

도 31은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물을 제공받은 비글개가 섭취한 일일 평균 음식 소비를 나타내는 선 그래프다.

도 32는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물을 제공받은 비글개의 평균 체중을 나타내는 선 그래프다.

도 33은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 비글개의 혈청내 카프로모레린

농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 34는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 7일차에 비글개의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 35는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 비글개의 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 36은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 4일차에 비글개의 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 37은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 7일차에 비글개의 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 38은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 치료후 7일 시점과 치료 없이 3일 시점 (가령, 10일 차)에서 비글개의 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도를 측정한 것을 나타내는 막대 그래프다.

도 39는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 비글개의 혈청내 성장 호르몬 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 40은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 4일차에 비글개의 혈청내 성장 호르몬 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 41은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 7일차에 비글개의 혈청내 성장 호르몬 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 42는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 치료후 7일 시점과 치료 없이 3일 시점 (가령, 10일 차)에서 비글개의 혈청내 성장 호르몬 농도를 측정한 것을 나타내는 막대 그래프다.

도 43은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 비글개의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 44는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 4일차에 비글개의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 45는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 7일차에 비글개의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 46은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 치료후 7일 시점과 치료 없이 3일 시점 (가령, 10일 차)에서 비글개의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 막대 그래프다.

도 47은 체중 kg 당 0.75 mg의 카프로모레린을 정맥 주사로 제공받은 고양이에서 12시간에 걸쳐 카프로모레린의 혈청 농도를 나타내는 선 그래프다.

도 48은 체중 kg 당 3 mg의 카프로모레린을 경구 투여로 제공받은 고양이에서 12시간에 걸쳐 카프로모레린의 혈청 농도를 나타내는 선 그래프다.

도 49는 정맥내 그리고 구강 투여를 통하여 카프로모레린을 제공받은 고양이에게서 인슐린-유사 성장인자-1의 혈청 농도를 나타내는 막대 그래프다.

도 50은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물을 제공받은 것에 반응하여 고양이가 섭취한 일일 평균 음식 소비를 나타내는 선 그래프다.

도 51은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물을 제공받은 고양이의 평균 체중을 나타내는 막대 그래프다..

도 52는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 고양이의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 53은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 4일차에 고양이의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 54는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 3일에 고양이의 혈청내 카프로모레린 농

도를 측정한 것을 나타내는 막대 그래프다.

도 55는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 고양이의 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 56은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 4일차에 고양이의 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 57은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 치료후 7일 시점과 치료 없이 3일 시점 (가령, 10일 차)에서 고양이의 혈청내 인슐린-유사 성장인자-1 농도를 나타내는 막대 그래프다

도 58은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 고양이의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 59는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 4일차에 고양이의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 60은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 7일간 치료후 3일 시점과 치료 없이 3일 시점 (가령, 10일 차)에서 고양이의 혈청내 코티솔 농도를 나타내는 막대 그래프다

도 61은 실험과정 동안 동물이 소비한 음식의 양을 나타내는 선 그래프이며, 이때 상기 동물들은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리되었다.

도 62는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일에 동물들의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 63은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 7일에 동물들의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 64a는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일에 동물들의 혈청내 IGF-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 64b는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 4일에 동물들의 혈청내 IGF-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 65는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 7일에 동물들의 혈청내 IGF-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 66은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 7일간 치료후 그리고 치료 없이 2일 시점 (가령, 9일차)에서 동물들에서 혈청내 IGF-1 농도를 나타내는 막대 그래프다

도 67은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일에 동물들의 혈청내 성장 호르몬 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 68은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 4일에 동물들의 혈청내 성장 호르몬 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 69는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 7일에 동물들의 혈청내 성장 호르몬 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 70은 카프로모레린 조성물의 치료 섭생으로 7일간 치료후 그리고 치료 없이 2일 시점 (가령, 9일차)에서 동물들에서 혈청내 성장 호르몬 농도를 나타내는 막대 그래프다

도 71은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일에 동물들의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 72는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 4일에 동물들의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 73은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 7일에 동물들의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 74는 카프로모레린 조성물의 치료 섭생으로 7일간 치료후 그리고 치료 없이 2일 시점 (가령, 9일차)에서 동

물들에서 혈청내 코티솔 농도를 나타내는 막대 그래프다

도 75는 카프로모레린을 포함하는 조성물의 2개 제형을 비교하는 5-일간 연구에서 동물들의 평균 체중 증가를 나타내는 막대 그래프다.

도 76은 카프로모레린을 포함하는 조성물의 2개 제형을 비교하는 5-일간 연구에서 동물들의 음식 섭취를 나타내는 막대 그래프다.

도 77은 카프로모레린을 포함하는 조성물의 2개 제형으로 처리된 후 5일 차에서 동물에서 카프로모레린의 혈청 농도나타내는 선 그래프다.

도 78은 카프로모레린을 포함하는 조성물의 2개 제형으로 처리된 후 5일 차에서 동물에서 IGF-1의 혈청 농도나타내는 선 그래프다.

도 79는 구강 투여를 통하여 카프로모레린을 포함하는 조성물을 제공받은 고양이에서 6일간에 걸쳐 수용가능성 관찰을 나타내는 기록표다.

도 80은 구강 투여를 통하여 카프로모레린을 포함하는 조성물을 제공받은 고양이에서 6일간에 걸쳐 수용가능성 관찰을 나타내는 기록표다.

도 81은 구강 투여를 통하여 카프로모레린을 포함하는 조성물을 제공받은 고양이에서 6일간에 걸쳐 수용가능성 관찰을 나타내는 기록표다.

도 82는 구강 투여를 통하여 카프로모레린을 포함하는 조성물을 제공받은 고양이에서 6일간에 걸쳐 수용가능성 관찰을 나타내는 기록표다.

도 83은 동물들이 상이한 제형의 카프로모레린 조성물로 처리된 실험과정에서 동물의 체중 측정을 나타내는 막대 그래프다.

도 84는 구강 투여를 통하여 카프로모레린을 포함하는 조성물을 제공받기전과 받은 후 6일간에 걸쳐 고양이의 음식 섭취 측정을 나타내는 기록표다.

도 85는 구강 투여를 통하여 카프로모레린을 포함하는 조성물을 제공받기전과 받은 후 6일간에 걸쳐 고양이의 음식 섭취(g) 측정을 나타내는 기록표다

도 86은 실험과정 동안 동물이 소비한 음식의 양을 나타내는 선 그래프이며, 이때 상기 동물들은 상이한 제형의 카프로모레린 조성물로 처리되었다.

도 87은 상이한 제형의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 6일에 동물들의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 88은 상이한 제형의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 6일에 동물들의 혈청내 IGF-1 농도를 측정한 것을 나타내는 막대 그래프다.

도 89는 동물들이 상이한 제형의 카프로모레린 조성물로 처리된 실험 1일차와 8일차에 동물의 체중 측정을 나타내는 선 그래프다.

도 90은 동물들이 상이한 제형의 카프로모레린 조성물로 처리된 실험 1일차와 8일차에 동물의 체중 측정을 나타내는 막대 그래프다.

도 91은 실험과정 동안 동물이 소비한 음식의 양을 나타내는 선 그래프이며, 이때 상기 동물들은 카프로모레린 조성물 제형의 상이한 투여분량으로 처리되었다.

도 92은 도 89-91의 실험에서 체중의 변화 대 음식 소비의 변화 사이의 상관관계를 나타내는 선 그래프다.

도 93은 상이한 농도의 카프로모레린 조성물을 제공받은 것에 반응하여 고양이가 섭취한 일일 평균 음식 소비를 나타내는 선 그래프다.

도 94는 상이한 농도의 카프로모레린 조성물을 제공받은 고양이의 평균 체중을 나타내는 막대 그래프다

도 95는 상이한 농도의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 고양이의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 96은 상이한 농도의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 10일차에 고양이의 혈청내 카프로모레린 농도를 측정

한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 97은 상이한 농도의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 고양이의 혈청내 IGF-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 98은 상이한 농도의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 10일차에 고양이의 혈청내 IGF-1 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 99는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 10일 치료후 그리고 치료 없이 2일 시점 (가령, 12일차)에서 고양이의 혈청내 IGF-1 농도를 측정한 것을 나타내는 막대 그래프다.

도 100은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 10일 치료후 그리고 치료 없이 5일 시점 (가령, 15일차)에서 고양이의 혈청내 IGF-1 농도를 측정한 것을 나타내는 막대 그래프다.

도 101은 상이한 농도의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 1일차에 고양이의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 102는 상이한 농도의 카프로모레린 조성물로 처리된 후 10일차에 고양이의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 선 그래프다.

도 103은 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 10일 치료후 그리고 치료 없이 2일 시점 (가령, 12일차)에서 고양이의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 막대 그래프다.

도 104는 상이한 농도와 치료 섭생의 카프로모레린 조성물로 10일 치료후 그리고 치료 없이 5일 시점 (가령, 15일차)에서 고양이의 혈청내 코티솔 농도를 측정한 것을 나타내는 막대 그래프다.

도 105는 고양이가 카프로모레린을 0.75 mg/kg의 농도로 정맥내 투여를 받은 후, 0일차(가령, 실험 첫날)에 고양이 혈청내 카프로모레린 농도 측정을 나타낸 선 그래프다.

도 106은 고양이가 카프로모레린을 3.0 mg/kg의 농도로 경구 투여를 받은 후, 0일차(가령, 실험 첫날)에 고양이 혈청내 카프로모레린 농도 측정을 나타낸 선 그래프다.

도 107은 고양이에게 상이한 카프로모레린 조성물 치료를 제공한 후 0일차(가령, 실험 첫날)에 고양이 혈청내 IGF-1 농도 측정을 나타낸 막대 그래프다.

도 108은 정맥내 투여를 통하여 카프로모레린 조성물을 제공받은 고양이의 약력학 데이터를 나타내는 표다.

도 109는 경구 투여를 통하여 카프로모레린 조성물을 제공받은 고양이의 약력학 데이터를 나타내는 표다.

도 110은 14일 과정의 실험에 걸쳐 카프로모레린 조성물을 이용한 상이한 치료에 노출된 고양이의 체중 측정을 나타낸 막대 그래프다.

도 111은 14일 과정의 실험에 걸쳐 음식 섭취 측정을 나타낸 선 그래프다.

도 112는 고양이가 0.75 mg/kg의 투여분량으로 카프로모레린을 정맥 투여 또는 2 mg/kg의 투여 분량으로 카프로모레린을 피하 투여받은 후, 0일차(가령, 실험 첫날)에 고양이 혈청내 카프로모레린 농도 측정을 나타낸 선 그래프다.

도 113은 2 mg/kg의 투여 분량으로 14일간 카프로모레린을 피하 투여받은 후, 13일차(가령, 실험 14일차)에 고양이 혈청내 카프로모레린 농도 측정을 나타낸 선 그래프다.

도 114는 고양이에게 카프로모레린 조성물을 정맥 투여한 후 0일차(가령, 실험 첫날)에 고양이 혈청내 IGF-1 농도 측정을 나타낸 막대 그래프다.

도 115는 고양이에게 카프로모레린 치료 섭생을 피하 투여한 후 0일차(가령, 실험 첫날) 그리고 13일차(가령, 실험 14일차)에 고양이 혈청내 IGF-1 농도 측정을 나타낸 막대 그래프다.

도 116은 고양이가 0.75 mg/kg의 투여분량으로 카프로모레린을 정맥 투여 또는 2 mg/kg의 투여 분량으로 카프로모레린을 피하 투여받은 후, 0일차(가령, 실험 첫날)에 고양이 혈청내 카프로모레린 농도 측정을 나타낸 선 그래프다.

도 117은 정맥내 투여를 통하여 카프로모레린 조성물을 제공받은 고양이의 약력학 데이터를 나타내는 표다.

도 118은 피하 투여를 통하여 카프로모레린 조성물을 제공받은 고양이의 약력학 데이터를 나타내는 표다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

본 명세서에서 제공된 조성물들은 반려 동물들이 포함된 동물들의 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소의 치료, 방지, 완화 및/또는 조절에 이용될 뿐만 아니라 말, 가축, 다양한 포유류 및 조류 종에서 이용될 수 있다. 예를 들면, 가축은 식품 생산에 이용될 수 있는 임의의 인간이 아닌 동물들을 포함하는데, 소 종(species), 양 종, 돼지 종, 그리고 기타 동물의 산물들(가령, 근육으로부터 유도된 고기)이 인간에 의해 소비될 수 있는 기타 동물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물을 인간이 아닌 동물에 투여될 때 상기 조성물은 상기 인간이 아닌 동물이 배고픔 감각을 느끼게 할 수 있는 하나 또는 그 이상의 분자 생성을 유도한다. 한 구체예에 있어서, 동물이 배고픔 감각을 느끼게 할 수 있는 하나 또는 그 이상의 분자의 생산을 증가시킬 수 있는 방법이 제시된다. 상기 방법은 바람직하게는 카프로모레린이 포함된 조성물을 식욕부진을 보이는 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0026]

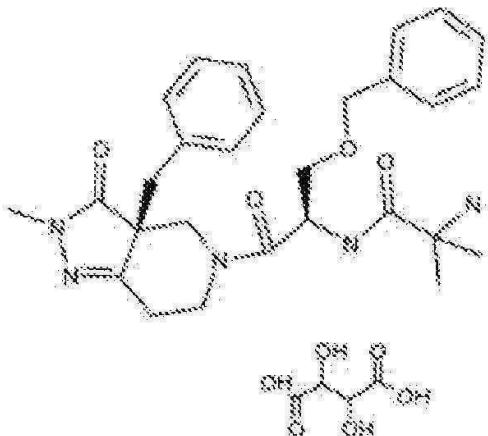
순수 근육량을 증가시키는 방법이 또한 제공된다. 상기 방법은 바람직하게는 카프로모레린이 포함된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물을 인간이 아닌 동물에게 투여하면 순수 근육량을 증가시키는 하나 또는 그 이상의 분자가 유도된다. 한 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물의 투여로 인하여 배고픔 감각이 증가됨으로써 소비된 음식은 상당량의 지방 침착을 대신하여 순수 근육을 만드는데 이용된다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 순수 근육량을 최소한 5%, 최소한 10% 또는 최소한 15% 증가시킨다. 상기 동물이 가축인 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 가축의 사료 위에 분무되거나 또는 흔입되는 것이 바람직하다. 본 발명의 약학 조성물은 바람직하게는 그렐린 항진제, 이를 테면, 카프로모레린을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물은 최소한 하나의 풍미제 또는 풍미-차단제를 포함한다. 하기에서 더욱 상세하게 설명되겠지만, 본 발명의 한 구체예에는 비-경구 투여를 위한 약학 조성물을 제공하며, 그러한 경우, 이들 약학 조성물은 풍미제 또는 풍미-차단제를 포함하지 않는다. 본 발명은 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 앓고 있는 반려 동물과 가축을 1회 또는 그 이상 투여분량의 본 발명의 약학 조성물로 치료하면 체중이 증가되고, 음식 소비가 증가되며, 그리고 하나 또는 그 이상 관련 단백질 및/또는 기타 분자들, 이를 테면, 인슐린-유사 성장인자-1 (이하 "IGF-1"), 성장 호르몬 (이하 "GH"), 및/또는 코티솔이 포함되나 이에 한정되지 않은 혈장 표지들로 이용되는 하나 또는 그 이상의 관련 단백질 및/또는 기타 분자들의 혈청 수준을 증가시키는 방법으로써, 카프로모레린이 포함된 조성물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 단계가 포함된다. 따라서, 본 발명은 카프로모레린이 포함된 조성물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 단계가 포함된, 동물의 체중을 증가시키는 방법을 제공한다. 카프로모레린이 포함된 조성물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 단계가 포함된, 동물의 음식 소비를 증가시키는 방법 또한 제시된다.

[0027]

더욱이, 혈장 표지들, 이를 테면, 인슐린-유사 성장인자-1 (이하 "IGF-1"), 성장 호르몬 (이하 "GH"), 및/또는 코티솔이 포함되나 이에 한정되지 않은 혈장 표지들로 이용되는 하나 또는 그 이상의 관련 단백질 및/또는 기타 분자들의 혈청 수준을 증가시키는 방법으로써, 카프로모레린이 포함된 조성물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 한 구체예에 있어서, 상기 방법은 상기 동물의 혈액내 상기 혈장 표지의 농도를 측정하고, 시간의 경과에 따라 동물의 혈류내 상기 혈장 표지의 농도를 관찰하는 단계를 더 포함한다. 바람직하게는, 상기 방법은 혈액내 상기 혈장 표지의 농도가 동물에서 상기 혈장 표지의 최초 농도와 비교하여 증가될 때까지 상기 동물에게 카프로모레린 조성물을 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0028]

본 발명의 조성물은 바람직하게는 카프로모레린이 포함된 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소 관리를 위하여 제공되는데, 이때 카프로모레린에는 이의 임의 라셈체, 카프로모레린, 다형체(polymorphs), 거울상체, 염 그리고 카프로모레린의 임의의 기타 약학적으로 수용가능한 적합한 유도체가 포함된다. 예를 들면, 일부 측면에 있어서, 상기 조성물은 U.S. 특허 번호 6,482,825, 6,852,722, 또는 6,306,875에서 공개된 임의의 활성 성분을 포함할 수 있으며, 이들 모두 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다. 특히, 카프로모레린은 2-아미노-N-[2-(3aR-벤질-2-메틸-3-옥소-2,3,3a,4,6,7-헥사히드로-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일-1R-벤질옥시메틸-2-옥소-에틸]-이소부티라미드-L-타르트레이트려져 있다. 추가적으로, 카프로모레린은 다음의 화학 구조를 가진다.



[0029]

일부 반려 동물들과 가축에서, 그렐린은 위 및 소화관의 다른 부분들에서 주로 생산되는 호르몬으로써, 성장 호르몬 분비촉진 수용체 (GHS-R)로도 알려진 그렐린 수용체의 내생성 리간드이다. GHS-Rs는 신경학적 조직, 이를 테면, 뇌하수체와 시상하부가 포함되나 이에 국한되지 않는 조직이 포함된 다중 조직에서 발현될 수 있다. 그렐린은 반려 동물들과 가축이 포함된 동물들의 혈액내에서 상대적으로 짧은 반감기(가령 대략 10분)를 나타내며, 식후 바로 혈액내에 축적되기 시작한다. 따라서, 상기 동물의 최종 식사 이후 시간이 경과할 수록 상기 동물의 혈액내 그렐린 농도는 증가될 것이다. 더욱이, 시상하부에서 충분한 양의 그렐린이 GHS-Rs에 결합되면, 상기 동물들은 허기를 느끼기 시작하며, 이로 인하여 음식 섭취를 자극한다.

[0031]

시상하부에서 GHS-Rs에 결합하는 것에 추가적으로, 순환 그렐린은 뇌하수체에서 GHS-Rs에 또한 결합할 수 있고, 이는 GH의 방출을 촉진시킨다. 더욱이, 뇌하수체에서 GHS-Rs에 결합하는 그렐린으로부터 기인된 GH 방출에 추가하여, 동물들은 하루 주기 리듬을 통하여 자연적으로 GH를 분비한다. 비록 이러한 자연적인 분비가 동물의 삶에서 일정하게 유지되지만, GH 방출 규모는 동물이 살아가면서 점차 감소된다. 방출된 GH는 상기 반려 동물에서 순환될 수 있고, 이는 IGF-1의 생산 및 순환계로의 방출을 유도할 수 있다. 순환하는 IGF-1 수준의 증가로 순수 근육 성장이 유도될 수 있으며, 이는 힘, 정력의 증가 및 웰빙과 관련될 수 있다. 더욱이, GH 생산의 유도체 추가하여, 그렐린은 또한 코티솔의 생산을 유도할 수 있는데, 이는 지방 지방 조직의 침착 가능성을 증가시키는 것으로 나타났다.

[0032]

동물, 이를 테면 반려 동물 또는 가축에게 투여될 때, 카프로모레린은 식욕부진, 체중 감소, 입맛없음 (anorexia), 및/또는 악액질을 조절하는 GHS-R 항진제로 기능할 수 있다. 특히, 카프로모레린의 투여로 식욕 자극 및 GH 분비가 유도될 수 있다. 내생 그렐린과는 달리, 카프로모레린은 순환계에서 일반적으로 더 긴 반감기를 보이며, 외생 그렐린과는 달리, 카프로모레린은 구강으로 투여될 수 있다. 본 발명의 일부 구체예들에 있어서, 카프로모레린 조성물들은 바람직하게는 상기 동물의 구강으로 투여된다. 그러나, 하기에서 더 상세하게 논의되는 바와 같이, 카프로모레린 조성물들은 다른 투여 경로를 통하여 투여될 수 있다 (가령, 정맥내, 복강내, 근육내, 척추강내, 피하, 그리고 임의의 다른 적합한 투여 경로가 포함되나 이에 한정되지 않는다).

[0033]

더욱이, 일부 구체예들에 있어서, 본 발명의 상기 약학 조성물들은 카프로모레린이외에 그렐린-유사 화합물들 (가령, GHS-R의 항진제들)을 포함한다. 이들 조성물은 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 치료하고 및/또는 최소한 부분적으로 경감시키는데 효과적이다. 예를 들면, 비-카프로모레린 그렐린-유사 화합물들중 최소한 일부는 유사하게 GHS-Rs에 결합하여 이들 화합물을 제공받은 동물들에게 허기진 느낌을 유도하고, 음식 섭취를 자극 할 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여 임의의 적합한 GHS-R의 항진제가 본 발명의 약학 조성물에 이용될 수 있다.

[0034]

카프로모레린 작용의 약리학적 기전은 그렐린의 기전과 유사하게 작용된다. 예를 들면, 투여 후, 카프로모레린은 단백질 키나제 C를 활성화시킬 수 있고, 그리고 뇌하수체로 부터 GH 방출을 촉진시켜, 순환 GH가 상승되게 할 수 있는 G-단백질-결합된 수용체, GHS-R에 결합한다. 그 다음 GH는 IGF-1의 방출을 유발시킬 수 있으며, 이는 뇌하수체로 음의(negative) 피드백(feedback)을 유도하고, 이로 인하여 GH 방출이 감소 또는 저해될 수 있다. 앞서 언급된 바와 같이, IGF-1은 지방을 뺀 순 체중(lean body mass)를 또한 증가시키는 작용을 한다. 더욱이, 카프로모레린의 투여는 상기 동물들이 사는 동안 GH의 자연적 방출 감소를 보충시킬 수 있다. 추가적으로, 순환 IGF-1로부터 발생되는 음의 피드백은 또한 순환 코티솔의 수준을 감소시킬 수 있으며, 이로 인하여 증가된 지방 침착의 가능성이 최소한 부분적으로 감소된다.

[0035]

유사하게, 카프로모레린 작용의 동일한 약리학적 기전은 식욕부진이 아닌 기반 치료용으로 상기 조성물의 이용에 적용된다. 예를 들면, 동일한 공정은 상기 조성물이 투여된 건강한 또는 상대적으로 건강한 가축에서 발생될 수 있다. 특히, 건강한 가축들에서 건강하고, 효과적이며, 그리고 개선된 근육량의 증가를 유도하는 것이 바람직할 수 있으며, 이는 가축으로부터 유도된 산물(가령, 고기)의 소매 가치를 더 크게 할 수 있다. 특히, 개별적으로 시판되는 가축으로부터 유도된 산물은 근육량의 증가를 유도하기 위하여 1회 또는 그 이상 투여분량의 상기 조성물을 투여할 수 있으며, 이는 재판매를 위해 이용가능한 가축으로부터 유도된 산물의 더 많은 양에 대응된다. 더욱이, 하기에서 상세하게 설명되는 바와 같이, 상기 조성물은 가축에게 이 조성물을 제공하기 위한 많은 수고가 들지 않도록 하기 위하여 가축의 일일 음식의 일부로 상기 가축에게 투여될 수 있다.

[0036]

일부 구체예들에 있어서, 카프로모레린은 1회 또는 그 이상 농도로 상기 식욕부진을 조절 조성물에 포함된다. 다음 구체예들중 일부에 있어서, 상기 카프로모레린은 최소한 부분적으로 수성 용매 (가령, 타이온화된 및/또는 정제된 물)에 용해된다. 예를 들면, 일부 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물 안에 카프로모레린의 농도는 동물 체중 kg 당 바람직하게는 약 0.01 mg의 카프로모레린(이하 "mg/kg") 내지 약 75 mg/kg 범위 안에 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에 있어서, 상기 카프로모레린 농도는 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 약 7.5 mg/kg 범위 안에 있다. 한 구체예에 있어서, 카프로모레린 농도 범위는 바람직하게는 약 0.75 mg/kg 내지 약 6 mg/kg 안에 있다. 추가 실시예의 방식에 의해, 일부 구체예들에 있어서, 카프로모레린의 농도는 바람직하게는 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, 그리고 이들 사이의 임의의 농도 중 최소한 하나다. 추가적으로, 일부 구체예들에 있어서, 하기에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이, 카프로모레린은 수성 용매에 최소한 부분적으로 용해될 수 있으며, 그리고 상기 약학 조성물은 기타 비-활성 성분들, 이를 테면 보존제, 유화 물질 및/또는 점성화 물질들, 감미제, 풍미제, 풍미-차단제, 및/또는 기타 운반체 물질들을 포함할 수 있다.

[0037]

더욱이, 일부 구체예들에 있어서, 식욕부진을 조절 조성물 안에 카프로모레린의 농도는 최소한 부분적으로 상기 조성물이 반려 동물들 또는 가축에게 투여되는 투여 경로 및/또는 사전-설정된 기간 내 투여 횟수에 따라 달라진다. 예를 들면, 상기 조성물의 1개 또는 그 이상 제형은 주사가능한 투여용으로 기획된다. 그 결과, 상기 조성물 안의 카프로모레린은 순환계 (가령, 정맥내 투여를 통하여)에 직접적으로 운반될 수 있으며, 이로인하여 소화관에서 흡수될 필요성은 없어진다. 따라서, 구강 제형과 비교하였을 때 더 많은 양의 카프로모레린이 원하는 표적 (가령, GHS-Rs)에 도달될 수 있으며, 이는 멀균 주사가능한 형태에서 카프로모레린의 필요 농도를 더 낮출 수 있게 한다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 하루에 1회 또는 그 이상의 횟수로 경구로 투여된다. 예를 들면, 상기 조성물은 용액, 고체, 또는 바람직한 점성 액체 제형으로 투여될 수 있다. 상응하게, 상기 조성물이 일일 더 많은 횟수로 상기 반려 동물들에 투여되면, 원하는 결과를 얻기 위하여 더 적은 양의 카프로모레린이 요구된다.

[0038]

오직 실시예로써, 일부 구체예들에 있어서, 상기 동물들의 투여분량(dosing)은 상기 동물의 징조의 중증도에 따라 다중 치료 섭생으로 분할될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 동물은 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, 또는 6 mg/kg 투여분량 섭생을 제공받을 수 있다. 더욱이, 이들 투여분량 섭생중 일부는 고체 또는 액체 제형의 형태일 수 있다. 예를 들면, 일부 동물들 (가령, 개)은 1개 또는 그 이상 고체 구강 제형을 제공받을 수 있는데, 이를 테면 캡슐, 젤 캡스(caps), 젤-유사 액체 (가령, 점성 액체), 알약, 당의정, 테블릿, 또는 기타 고체, 액체, 또는 분무된(nebulized) 형태를 통하여 투여되도록 제형화된 식욕부진을 조절 조성물을 제공받을 수 있다. 예를 들면, 상기 캡슐 또는 다른 형태는 다양한 체중의 동물들에게 투여가능하도록 상이한 농도의 카프로모레린이 포함될 수 있다 (가령, 상기 카프로모레린 투여분량이 최소한 부분적으로 동물의 체중에 따라 달라지기 때문이다). 오직 실시예로써, 일부 구체예들에 있어서, 캡슐은 캡슐당 20 mg, 35 mg, 그리고 75 mg의 카프로모레린 농도로 만들어질 수 있다. 그 결과, 상이한 조합의 캡슐은 동물에게 필요한 투여분량의 카프로모레린을 제공하기 위하여 치료를 필요로 하는 상기 동물에게 투여될 수 있다. 오직 실시예로써, 대략적으로 15 kg의 체중이 나가고, 3 mg/kg 치료 섭생을 받는 동물은 투여 분량당 약 45 mg의 카프로모레린을 요구할 것이다. 따라서, 상기 동물은 45 mg(가령, 동물 체중에 기초된 5 내지 10mg의 바람직한 투여분량 또는 투여분량 밴드 범위내)에 근접한 카프로모레린의 투여분량을 제공받기 위하여 20mg 캡슐 2개를 제공받을 수 있다. 기타 신체조건 및 기타 치료 섭생을 받는 다른 동물들은 효과량의 카프로모레린을 제공받기 위하여 유사하게 치료받을 수 있다.

[0039]

바람직한 구체예에 있어서, 카프로모레린의 투여분량은 대략 2 시간의 Tmax에서 혈장 ml당 대략 150 ng의 카프로모레린 또는 이의 대사물질의 Cmax를 획득하기 위하여 충분한 양의 카프로모레린을 포함한다. 대안 구체예에

있어서, 카프로모레린의 투여분량은 대략 25분의 Tmax에서 혈장 mL당 대략 905 ng의 카프로모레린 또는 이의 대사물질의 Cmax를 획득하기 위하여 충분한 양의 카프로모레린을 포함한다. Tmax는 바람직하게는 30 분, 1 시간 또는 2 시간 간격에서 개별 동물에서 발생될 수 있으며, Tmax에 도달하기 위해서는 약 30분 내지 2시간 범위가 된다. 바람직하게는, Cmax는 100 ng/mL 내지 1000 ng/이지만, 그러나, 상이한 동물들에서 변화되기 때문에, 따라서 Cmax는 더 높아질 수도 있다. 바람직하게는, Cmax는 약 100 ng/mL, 약 200 ng/mL, 약 300 ng/mL, 약 400 ng/mL, 약 500 ng/mL, 약 600 ng/mL, 약 700 ng/mL, 약 800 ng/mL, 약 900 ng/mL, 그리고 약 100 ng/mL이다.

[0040] 일부 구체예들에 있어서, 선택된 투여분량 섭생은 최소한 부분적으로 치료 목적과 관련될 수 있다. 예를 들면, 일부 환경에서, 식욕부진의 유의적인 부작용을 경험하거나 또는 더욱 효율적으로 그리고 실질적으로 순수 근육을 키우기 위하여 치료되는 동물들에게 투여 분량을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 추가적으로, 일부 환경에서, 현재 체중과 근육량이 유지되도록 동물에게 투여분량을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 경우, 이를 유지 투여분량은 정규적으로 제공될 수 있으며 (가령, 일주일에 1회, 한 달에 한번, 두 달에 한번, 한 달간 이틀에 한번, 등등) 그리고 더 적은 투약량의 카프로모레린 (가령, 0.2 mg/kg)을 포함할 수 있어, 투여에 의해 식욕부진의 감소 및/또는 순수 근육량의 증가와 같은 소득을 얻지만, 더 많은 투여 분량에서 얻는 수준에는 못 미친다.

[0041] 추가적으로, 상기 식욕부진을 조절 조성물의 일부 구체예들은 상기 고체 구강 제형과 유사한 방식으로 이용될 수 있는 액체 구강 제형을 포함한다. 추가적으로, 상기 액체 제형은 주사기로 투여되거나 또는 동물 음식, 과자, 또는 껌에 분무되어 투여될 수 있다. 상기 동물이 가축인 구체예에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 바람직하게는 사료에 살포되거나 혼입된다. 예를 들면, 상기 액체 제형은 액체 제형 안에 다음 농도의 카프로모레린이 포함되도록 제조될 수 있다: 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 또는 60 mg/mL. 상기에서 논의된 고체 제형과 유사하게, 다양한 체중의 동물들에게 투여 가능하도록 액체 제형의 상이한 농도가 이용될 수 있다 (가령, 상기 카프로모레린 투여분량이 최소한 부분적으로 동물의 체중에 따라 달라지기 때문이다). 그 결과, 필요한 투여분량의 카프로모레린을 제공하기 위하여 상이한 용액의 상이한 용적이 상기 동물들에게 투여될 수 있다. 오직 실시예로써, 대략적으로 15 kg의 체중이 나가고, 3 mg/kg 치료 섭생을 받는 동물은 투여 분량당 약 45 mg의 카프로모레린을 요구할 것이다. 따라서, 45 mg에 근접한 카프로모레린의 투여분량을 제공받기 위하여 상기 동물은 20 mg/mL 용액의 약 2.3mL 또는 40 mg/mL 용액의 1.1mL를 제공받을 수 있다. 유사하게, 만일 동일한 동물이 4.5 mg/kg 치료 섭생의 섭생을 받는다면, 67.5 mg에 근접한 카프로모레린의 투여분량을 제공받기 위하여 상기 동물은 30 mg/mL 용액의 2.3mL 또는 60 mg/mL 용액의 1.1mL를 제공받을 수 있다(가령, 이 치료 섭생에서 15 kg 동물의 투여 분량을 제공받아야 한다). 기타 신체조건 및 기타 치료 섭생을 받는 다른 동물들은 효과량의 카프로모레린을 제공받기 위하여 유사하게 치료받을 수 있다.

[0042] 일부 구체예들에 있어서, 다수의 투여 경로중 임의의 하나를 이용하여 상기 식욕부진을 조절 조성물이 투여될 수 있다. 상기 식욕부진을 조절 조성물은 구강으로, 장관외로, 및/또는 국소적으로 투여된다. 예를 들면, 일부 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 액체 및/또는 고체 제형에서 구강용으로 제형화될 수 있고, 상기 조성물은 스프레이, 주사기, 알약, 테블릿, 당의정, 젤-캡중 임의의 하나를 이용하여, 또는 그렇지 않으면 액체-기반 투여 일정에 따라 투여될 수 있다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 피하, 경피, 정맥내, 근육내, 두개내, 복강내, 또는 척추강내 투여 (가령, 주사 또는 조성물-분배 펌프를 통하여)를 통한 투여용으로 제형화될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 상기 카프로모레린의 연장된 방출 (가령, 수일 내지 수개월의 기간에 걸친 방출)용으로 설정된 장관외로 투여되는 데포우(depot) 제형으로 제형화될 수 있다. 더욱이, 상기 조성물은 상기 동물의 피부 또는 다른 조직에 접촉되어, 이를 통하여 흡수되는 젤로 투여될 수 있다. 대안으로, 상기 조성물이 상기 동물의 순환계 안으로 끌어들이기 위하여 전기영동 시스템을 이용하여 상기 조성물이 투여될 수 있다.

[0043] 여전히 다른 구체예에 있어서, 상기 조성물은 경피 및/또는 경점막 투여용 (가령, 상기 동물의 상피에 붙일 수 있는 볼 필름 또는 패취)으로 제형화될 수 있다. 추가적으로, 일부 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 비강을 통하여 하나 또는 그 이상 좌약 형태로 투여될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 상기 동물들의 연 조직내에 배치될 수 있는 임플란트 형태로 제형화될 수 있다. 예를 들면, 상기 조성물-포함하는 임플란트는 연장된 방출을 위하여 상기 동물의 피부, 피하, 및/또는 근육 조직에 이식될 수 있다. 더욱이, 상기 조성물은 "스팟-온(spot-on)" 방식으로 상기 동물의 피부로 투여되도록 또한 제형화될 수 있다. 여전히 다른 구체예에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 당업계에 공지된 임의의 다른 적합한 투여 경로용으로 제형화될 수 있다.

[0044] 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 일일 사료 섭생의 일부로써 상기 동물에 투여될 수 있다. 예를 들면,

상기 조성물은 사료 또는 상기 동물이 섭취하도록 의도된 기타 음식물과 혼합되어, 상기 동물이 이를 매일 섭취하도록 (가령, 키블(kibble) 또는 부드러운 음식) 제형화되어, 상기 동물이 또한 상기 조성물을 섭취한다. 특히, 상기 조성물은 액체 또는 분말로 제형화되고, 상기 동물에게 공급되기 전에, 상기 제형이 동물이 섭취하는 음식에 제공될 수 있다 (가령, 분무된다). 더욱이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 동물들 (가령, 반려 동물들 또는 가축)에게 제공되는 음식은 상기 약학 조성물이 이미 음식물과 혼합된 형태로 제공되어, 상기 동물을 돌보는 자는 상기 동물에게 약물첨가된 음식을 제공하기만 하면 된다.

[0045] 일부 구체예들에 있어서, 상기 동물 (가령, 반려 동물들 또는 가축)에게 제공되는 다른 음식물들에는 상기 카프로모레린 조성물이 보충될 수 있다. 예를 들면, 부드러운 또는 딱딱한 과자 또는 껌 (가령, 놀이 또는 가기계발용으로 동물에게 제공되는 생피(rawhide) 또는 기타 동물-기반의 산물)에 상기 카프로모레린 조성물이 보충될 수 있으며, 여기에서 상기 카프로모레린 조성물은 과자 또는 껌에 혼입되거나, 또는 과자 또는 껌 위에 분무될 수 있다. 일부 측면들에 있어서, 상기 과자 또는 껌은 상기 카프로모레린 조성물을 이미 포함하고 있는 형태로 구입될 수 있다. 다른 측면들에 있어서, 상기 카프로모레린 조성물은 상기 동물에게 개별적으로 공급되는 과자 또는 껌에 나중에 추가될 수 있다.

[0046] 더욱이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 키블, 과자, 및/또는 껌에 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물의 유지 수준의 투여량이 혼합된다. 바람직하게는, 유지 수준 투여량을 제공받은 동물은 특정 수준의 음식 소비를 유지 할 수 있다. 예를 들면, 상기에서 논의한 바와 같이, 식욕부진을 지속적으로 방지하고, 경미한 식욕부진 발생을 치료하기 위하여 더 적은 투여분량의 활성 성분을 제공하거나, 또는 지속적으로 순수 근육 성장을 촉진시키기 위하여 낮은 투여 분량을 제공하기 위하여 정기적으로 또는 부정기적으로 상기 동물에게 유지 투여분량 (가령, 0.2 mg/kg)이 제공될 수 있다. 음식물 (가령, 키블), 과자, 및/또는 껌으로 이들 유지 투여 분량을 제공함으로써, 상기 동물들은 투여 과정에서 활성 성분의 손실이 없거나 거의 없거나 없기 때문에 유지 투여 분량을 제공 받은 경험을 상대적으로 즐길 수 있다.

[0047] 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 키트 형태로 만들어지고 전달될 수 있다. 상기 키트는 바람직하게는 주사기, 1개 또는 그 이상 용기, 그리고 용기로부터 약 일회분을 빼내고, 이 투여 분량을 상기 동물에게 어떻게 투여하는지를 사용자에게 지시하는 지침서를 포함한다. 오직 실시예로써, 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 1개 또는 그 이상 용기 (가령, 멸균 병)에 보관될 수 있으며, 개인 (가령, 수의사 및/또는 상기 동물의 돌봄이/주인)이 이 용기안의 식욕부진을 조절 조성물에 접근할 수 있다. 예를 들면, 주사기를 이용하여, 개인은 상기 동물에게 투여하기 위하여 용기로부터 약 1회 투여분량의 상기 조성물 (가령, 약 5 mls)을 빼낼 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 개인은 상기 동물을 잡고, 동물의 입 안(가령, 혀 뒤 부근 입의 뒤쪽 모서리)에 주사기를 넣을 수 있다 일단 준비되면, 개인은 주사기의 플런저를 눌러서 조성물이 동물의 입/구강 안으로 방출되도록 하고, 이 동물은 상기 조성물을 삼키게 된다. 주사기를 입의 뒷쪽 부분에 배치함으로써, 상기 동물은 상기 조성물을 거의 강제적으로 삼키게 되어, 상기 조성물의 일부 또는 전부가 이 동물의 소화관 안으로 들어간다. 다른 구체예들에 있어서, 용기로부터 상기 식욕부진을 조절 조성물의 투여분량을 빼내기 전 및/또는 빼낸 후, 바늘은 주사기에 부착되며, 기존의 임의의 투여 경로를 통하여 상기 동물에게 투여될 수 있다. 여전히 다른 구체예에 있어서, 상기 식욕부진-조절 조성물은 고체-투약형 제형을 포함할 수 있고, 상기 조성물은 음식과 함께 또는 음식 없이 다른 형태 (가령, 알약, 당의정, 테블릿, 등등)로 제공될 수 있다.

[0048] 일부 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 "바로 사용가능한(ready-to-use)" 제형으로 개인에게 제공된다. 예를 들면, 상기 조성물은 용기에 제공될 수 있으며, 상기 동물에 투여하기 위한 상기 조성물을 만들기 위하여 임의의 방식으로 개인이 상기 조성물을 처리하거나 용기에 임의의 투가 첨가를 할 필요가 없다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 유화된 액체 제형 또는 혼탁액에 제공될 수 있고, 상기 동물에게 투여를 하기 위한 상기 조성물이 되도록 추가되거나 실행되어야 하는 하나 또는 그 이상 추가 화합물, 부형제, 기타 물질 또는 제조 단계가 요구될 수 있다.

[0049] 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 하나 또는 그 이상 약학적으로 수용가능한 부형제 또는 운반체를 포함한다. 예를 들면, 가능한 부형제 또는 운반체의 일부 예로는 희석제, 결합제, 충전제, 완충 물질들, pH 변형 물질들, 봉해제, 분산 물질들, 안정화제, 보존제, 염 용액, 및/또는 발색 물질들을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 부형제의 양 및 유형은 약학 과학의 공지의 원리에 따라 선택될 수 있다.

[0050] 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 하나 또는 그 이상 풍미제 및/또는 풍미-차단제를 포함한다. 구체적으로, 상기 조성물은 불쾌한 또는 바람직하지 않은 향을 가질 수 있고, 하나 또는 그 이상 추가적인 화합물이 추가되어 감칠맛을 증가시킬 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 풍미제 및/또는 풍미 차단 물질들은 하나 또는 그

이상의 감미제, 구미를 돋구는 물질 (가령, 상기 조성물에 짭짭할 풍미를 채우는 물질), 쓴맛을 내는 물질, 그리고 신맛을 내는 물질을 포함할 수 있다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 불쾌한 또는 바람직하지 않은 향을 가질 수 있고, 하나 또는 그 이상 추가적인 화합물이 추가되어 감칠맛을 증가시킬 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 구강 투여용으로 제형화된 상기 식욕부진-조절 조성물은 다음의 하나 또는 그 이상의 풍미제 및/또는 풍미-차단제(가령, 감미 물질들)을 포함할 수 있다: 수크랄로스, 감초 분산액, 감초 유도체, 그리고 감초 추출물(glycyrrhizic acid/monoammonium glycyrrhizinate); MagnaSweet® 사카린 나트륨 및 네오헤스페리딘 디히드로칼콘의 혼합물(Optisweet® SD), 슈크로스와 말토덱스트린의 97% : 3% 혼합물(Di-Pac®, 비활성 말토덱스트린과 혼합된 타우마틴 7% (감미제) (Thaumatin T200X), 순수 타우마틴 (Talin-Pure), 스테비아 추출물 레바우디오시드 A(스테비올 글리코시드), 네오팜(neotame), 폴리올(당 알코올), 가령 솔비톨, 말티톨, 이소말토, 자일리톨 및 글리세린. 여기에서 사용된 것과 같이, MagnaSweet®는 글리시리지산(GA), 모노암모늄 글리시리지산 (MAG), 레바우디오시드 A, 그리고 글리세린으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 감미제를 기본적으로 포함하는 조성물을 말한다. 일부 구체예에서, MagnaSweet®는 글리시리지산(GA), 모노암모늄 글리시리지산 (MAG), 레바우디오시드 A, 그리고 글리세린으로 기본적으로 구성된다. 다른 구체예들에서 MagnaSweet®는 글리시리지산(GA), 모노암모늄 글리시리지산(MAG), 그리고 글리세린으로 기본적으로 구성된다. 일부 구체예들에 있어서, MagnaSweet®는 약0.5% 내지 약 25% GA/MAG, 약 0% 내지 약 15% 레바우디오시드 A, 그리고 약 75% 내지 약 99.5% 글리세린을 포함한다. 다른 구체예들에서, MagnaSweet®는 약 1.5% 내지 약 17% GA/MAG, 약 0% 내지 약 7.5% 레바우디오시드 A, 그리고 약 83% 내지 91% 글리세린을 포함한다. 한 예시적인 구체예에 있어서, MagnaSweet®는 약 1.5% GA/MAG, 약 7.5% 레바우디오시드 A, 그리고 약 91% 글리세린을 포함한다. 다른 예시적인 구체예들에서 MagnaSweet®는 약 9% GA/MAG와 약 91% 글리세린을 포함한다. 또다른 예시적인 구체예들에서, MagnaSweet®는 약17% GA/MAG 및 약 83% 글리세린을 포함한다. 특히, 일부 슈가-포함하는 감미제 (가령, 사카로스-포함하는 물질들), 슈크로스, 포도당, 과당 및 말토덱스트린은 상기 조성물 안의 카프로모레린을 최소한 부분적으로 분해시킬 수 있다. 따라서, 높은 농도의 일부 슈가-포함하는 감미제는 피해야 한다. 추가적으로, 일부 구체예들에 있어서, 풍미제 및/또는 풍미-차단제는 바닐라-포함 조성물, 이를 테면, 에틸 바닐린, 바닐린(바닐린-RHD), 천연 바닐라 향(바닐린-Merck), 천연과 동일한 바닐라 향(바닐라-TG-올드), 및 적합한 용매 (가령, 에탄올 및/또는 물)을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 다른 측면들에 있어서, 풍미제 및/또는 풍미-차단제는 닭, 베이컨, 소고기, 돼지고기, 간, 물고기, 꿀, 카라멜 및 바나나에서 선택된 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다.

[0051] 일부 구체예들에 있어서, 상기 풍미제 및/또는 풍미-차단제는 선택된 물질에 따라 바람직하게는 상기 식욕부진을 조절 조성물의 최종 용적당 약 50% 내지 약 0.001% 중량비를 포함한다. 바람직하게는, 상기 풍미제 및/또는 풍미-차단제는 선택된 물질에 따라 바람직하게는 상기 식욕부진을 조절 조성물의 최종 용적당 약 40% 내지 약 0.01% 중량비를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 풍미제 및/또는 풍미-차단제는 선택된 물질에 따라 바람직하게는 상기 식욕부진을 조절 조성물의 최종 용적당 약 30% 내지 약 0.01% 중량비를 포함한다. 이미 언급된 바와 같이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 하나 이상의 풍미제 및/또는 풍미-차단제를 포함할 수 있다.

[0052] 일부 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 상기 조성물을 안정화 또는 완충시키는 기능을 하는, 상기 조성물의 최소한 하나 또는 그 이상의 구성분에 대한 유화 또는 점성화 물질로 기능을 하는, 운반체로 기능을 하는, 슈크로즈의 대용 물질로 기능을 하는, 용매로 기능을 하는, 그리고 임의의 다른 바람직한 역할을 할 수 있는 하나 또는 그 이상의 비활성 성분들(가령, 운반체)를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 하나 또는 그 이상의 다음 물질을 포함할 수 있다: 구연산, 구연산 나트륨, 염화나트륨, 메틸 4-히드록시벤조에이트 염, 프로필 4-히드록시벤조에이트 염, 네오소르브(neosorb) 솔비톨, 말티톨, 프로필렌 글리콜, 식물성 글리세린, Kollidon 90F, 산탄 겹, Pluriol-E3350®, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 정화된/탈이온화된 물. 일부 구체예들에 있어서, 상기 비활성 성분들은 선택된 물질에 따라 바람직하게는 상기 식욕부진을 조절 조성물의 최종 용적당 약 80% 내지 약 0.001% 중량비를 포함한다. 바람직하게는, 상기 비활성 성분들은 선택된 물질에 따라 바람직하게는 상기 식욕부진을 조절 조성물의 최종 용적당 약 40% 내지 약 0.01% 중량비를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 비활성 성분들은 선택된 물질에 따라 바람직하게는 상기 식욕부진을 조절 조성물의 최종 용적당 약 25% 내지 약 0.01% 중량비를 포함한다. 이미 언급된 바와 같이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 하나 이상의 비활성 성분을 포함할 수 있다.

[0053] 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 대체 제형화될 수 있다. 예를 들면, 이미 언급된 바와 같이, 상기 조성물은 정맥내 주사용으로 제형화될 수 있는데, 이때 상기 제형은 생리학적으로 수용가능한 멸균 용액 (가령, 운반체), 이를 테면 물 또는 염-기반 용액 (가령, 인산염-완충된 염수 용액)에 용해된 카프로모레린을 포함할 수

있다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 피하 투여용으로 제형화될 수 있다. 이러한 경우, 상기 제형은 생리학적으로 수용가능한 운반체, 이를 테면 벤질 알코올 및 완충액 (가령, 구연산염 완충액)을 포함할 수 있다.

[0054] 일부 구체예들에 있어서, 상기 식욕부진을 조절 조성물은 용액내 다음의 기본 제형을 포함할 수 있다:

성분	용적당 wt%
카프로모레린	2.10, 3.10, 또는 4.10
메틸 4-하드록시벤조에이트 S. 염	0.045 - 0.115
프로필 4-하드록시벤조에이트 S. 염	0.005 - 0.015
구연산 (무수)	0.5 - 0.7
구연산 나트륨	0.5
염화 나트륨	0.7 - 1.0
네오소르브 솔비톨 70%	30 - 31
말티톨 용액	25
식물성-기반 글리세린	17 - 21
정제수	q.s.

[0055]

[0056] 그러나, 이 제형은 예시적인 것이며, 각 성분의 양 및 성분들의 조합은 변화될 수 있다.

[0057] 더욱이, 물질, 용액, 조성물, 및/또는 화합물들의 다음의 조합이 상기에서 공개된 기본 제형에 추가되어 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 치료하기 위하여 투여되는 하나 또는 그 이상 식욕부진을 조절 조성물을 형성할 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물은 카프로모레린, 점성화 물질, 그리고 풍미제 및/또는 풍미-차단제를 포함한다. 상기 풍미제 및/또는 풍미-차단제는 바람직하게는 감미제다. 추가적으로, 상기 식욕부진을 조절 조성물을 만들 때, 상기 기본 제형에서 하나 또는 그 이상의 구성성분이 생략될 수 있다. 하기에 제시된 제형은 예시적인 것이며, 이에 한정되는 것은 아니다.

제형 번호	카프로모레린 조성물의 농도 (mg/mL)	점성화 물질 (용적당 wt%)	감미제	풍미제 및/또는 풍미-차단제
1	21	Kollidon 90F (1.5%)	타우마틴 T200X (0.4%); Stevia Rebaudioside A (0.4%); 그리고 MagnaSweet® (0.5%)	에틸 바닐린 (0.1%)과 에탄올 (0.25%)
2	21	Kollidon 90F (1.4%-1.5%)	수크랄로스 (0.7%) 및 MagnaSweet® (0.5%)	바닐린 (0.1%) 및 임의선택적으로 에탄올 (0.25%)
3	21	Kollidon 90F (1.5%)	Talin-Pure (0.3%) 및 MagnaSweet® (0.5%)	에틸 바닐린 (0.1%)과 에탄올 (0.25%)
4	21	Kollidon 90F (1.5%)	OptisweetSD (0.5%) 및 MagnaSweet® (0.5%)	에틸 바닐린 (0.1%)과 에탄올 (0.25%)
5	21	산탄-검 (0.05%)	타우마틴	바닐린-RHD

[0058]

제형 번호	카프로모레린 조성물의 농도 (mg/mL)	점성화 물질 (용적당 wt%)	감미제	풍미제 및/또는 풍미-차단제
			T200X (0.4%); Stevia Rebaudioside A (0.4%); 그리고 MagnaSweet® (0.5%)	(0.1%) 및 물
6	21	Pluriol-E3350® (7.5%)	타우마틴 T200X (0.4%); Stevia Rebaudioside A (0.4%); 그리고 MagnaSweet® (0.5%)	에틸 바닐린 (0.13%) 및 에탄올 (0.3%)
7	21	없음	타우마틴 T200X (0.4%); Stevia Rebaudioside A (0.4%); 그리고 MagnaSweet® (0.5%)	바닐린-Merck (0.13%) 및 에탄올 (0.3%)
8	21	Kollidon 90F (1.5%)	타우마틴 T200X (0.10 - 0.4%); Stevia	바닐린-Merck (0.13%) 및

[0059]

제형 번호	카프로모레린 조성물의 농도 (mg/mL)	점성화 물질 (용적당 wt%)	감미제	풍미제 및/또는 풍미-차단제
			Rebaudioside A (0.1 - 0.4%); 및 MagnaSweet® (0.3 - 0.5%)	에탄올 (0.3%)
9	31	Kollidon 90F (1.5%)	타우마틴 T200X (0.6% - 0.7%); Stevia Rebaudioside A (0.7%); 및 MagnaSweet® (0.5%)	바닐린 (0.10 - 0.20%) 및 에탄올 (0.3 - 0.5%)
10	41	Kollidon 90F (1.5%)	타우마틴 T200X (0.7%); Stevia Rebaudioside A (0.7%); 및 MagnaSweet® (0.5%)	에틸 바닐린 (0.13%) 및 에탄올 (0.3%)
11	21	폴리비닐피롤리돈 K-90 (1.5%)	타우마틴 T200X (0.4%); Stevia Rebaudioside A	바닐라-TG-Old (0.4%) 및 물

제형 번호	카프로모레린 조성물의 농도 (mg/mL)	점성화 물질 (용적당 wt%)	감미제	풍미제 및/또는 풍미-차단제
			(0.4%); 그리고 MagnaSweet® (0.5%)	
12	21	폴리비닐피롤리돈 K-90 (1.5%)	수크랄로스 (0.5%) 그리고 MagnaSweet® (0.3%)	바닐라-TG-올드 (0.25%) 및 물

[0061]

일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 식욕부진을 유도할 수 있는 또 다른 치료 섭생과 병용될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 화학요법 또는 방사능 치료 섭생의 일부분으로 동물들 (가령, 반려 동물들 및/또는 가축)에게 투여될 수 있다. 화학요법 또는 방사능 치료 섭생으로 유의적인 체중 감소, 쇠약, 근육 손실, 악액질, 또는 기타 부정적 부작용을 야기할 수 있으며, 이는 추가적인 음식 소비에 의해 최소한 부분적으로 개선되거나 또는 사라질 수 있고 및/또는 순수 근육량이 증가될 수 있다는 것을 당업자는 인지할 것이다. 따라서, 카프로모레린이 포함된 상기 조성물의 치료요법적 유효량으로 음식 섭취를 유도하고, 이로 인하여 체중 증가 및 순수 근육량의 증가로 이어질 수 있다. 그 결과, 상기 동물들은 더 활동적이 될 수 있으며, 치료 섭생을 견딜 수 있다.

[0062]

더욱이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 음식 맛을 잊게 만드는 다른 질환을 앓고 있는 동물들에게 투여된다. 예를 들면, 만성 신장 질환으로 진단을 받은 일부 동물들은 이 상태를 개선시키기 위하여 특수화된 식이요법을 받게된다. 그러나, 일부 동물들은 식욕을 돋구게 하는 특화된 식이요법을 찾지 못하고, 그 결과 만성 신장 질환 치료용 또는 생명 유지를 위한 특화된 식이요법 음식을 충분히 섭취하지 못한다. 따라서, 일부 동물들에서 배고픔을 자극하고, 특화된 식이요법 음식의 섭취를 유도하게 하기 위하여 상기 식욕부진을 조절 카프로모레린이 포함된 조성물의 치료요법적 유효량을 제공받을 수 있다. 그 결과, 상기 만성 신장 질환은 특화된 식이요법 음식에 의해 더 잘 조절될 수 있으며, 그리고 상기 동물은 쾌적한 삶을 위하여 충분한 칼로리를 소비할 수 있다.

[0063]

일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소의 전반적 상태를 치료하는데 이용될 수 있다. 예를 들면, 알 수 없는 이유로 식욕부진을 경험하는 일부 동물들은 이미 언급된 바와 같이, 체중 감소, 쇠약, 악액질, 기면, 및 기타 불쾌한 결과로 이어질 수 있다. 당업자, 이를 테면 수의사에 의해 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 진단받은 후, 상기 동물들은 음식 소비 및 순수 근육량을 증가시키기 위하여, 상기 카프로모레린이 포함된 조성물의 1회 또는 그 이상 치료요법적으로 유효한 투여분량을 제공받을 수 있다. 그 결과, 상기 반려 동물들은 건강한 체중 증가를 경험하고, 개선된 삶의 질로 이어진다.

[0064]

일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 순수 근육량을 증가시키기 위하여 이용될 수 있다. 이미 언급된 바와 같이 예를 들면, 일부 동물들 (가령, 가축 이를 테면 소 또는 돼지 동물들)에서 순수 근육량을 증가시키는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소 치료가 필요없이 순수 근육량을 증가시키기 위하여 1회 또는 그 이상의 투여 분량의 치료요법적 유효량으로 상기 조성물이 투여될 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 대략 2 시간의 Tmax에서 혈장 mL당 대략 150 ng의 카프로모레린 또는 이의 대사물질의 Cmax를 획득하기 위하여 충분한 양의 카프로모레린을 포함한다. 그러나, 상기 Tmax는 약 25분 내지 2 시간이며, 여기에서 간격은 약 30 분, 약 1 시간, 및 약 2 시간으로 고려된다. 추가적으로, 상기 Tmax는 바람직하게는 약 100 ng/mL 내지 약 1,000 ng/mL이다.

[0065]

일부 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 기타 중병, 질환, 고통, 또는 다른 징조의 치료 또는 예방을 위하여 반려 동물들에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예들에 있어서, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물은 고양이 간 지질증 (가령, 고양이 지방 간 질환)을 치료 및/또는 예방하기 위하여 고양이에게 투여될 수 있다.

일부 조건에서, 간에 과도한 지방 침착으로 인하여 고양이 간 지질증이 발생될 수 있으며, 이로 인하여 정상적인 간세포 기능이 파괴된다. 고양이 간 지질증의 개시를 유도하는 기전이 완전하게 이해되지는 않았지만, 고양이 식욕부진이 이러한 증상을 촉발시키는 것으로 본다. 특히, 고양이가 고양이의 일일 음식 섭취를 중단하거나 그 양을 상당히 줄인 후 (가령, 스트레스로 인하여), 이 고양이의 간은 대사의 유지를 위하여 과도한 체지방 처리 진행의 시도를 시작한다. 간으로 체지방의 이송에 의해 간에 과도한 지방이 있게 되고, 이것은 간 지질증의 시작으로 이어진다.

[0067] 일부 구체예들에 있어서, 본 발명은 고양이 또는 개의 간 지질증을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 이러한 치료를 요하는 동물에게 바람직하게는 카프로모레린을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 식욕부진으로 고생을 하거나 또는 고양이 간 지질증으로 이미 진단을 받은 고양이에게 약 4 일 내지 약 1 주일 동안 1회 또는 그 이상으로 구강 용액 제형 또는 주사가능한 제형 안에 약 2 mg/kg 내지 약 4 mg/kg의 카프로모레린이 투여될 수 있다. 일부 측면들에 있어서, 고양이의 식욕 감소(가령, 화학요법, 입원, 항공기탑승, 등등)가 예상될 때, 예방 차원으로 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물이 고양이에게 투여될 수 있다. 더욱이, 고양이에게서 이미 간지질증의 발생이 시작되었거나 또는 발생할 것이 상당히 예상되는 경우(가령, 장시간의 식욕부진 후), 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물이 투여될 수 있다. 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물을 투여하면, 고양이는 치료 기간 동안 제 1 투여 분량 이후 식욕 증가를 경험할 수 있고, 이는 음식 소비의 증가로 이어질 가능성이 있다. 예를 들면, 고양이 주인은 치료가 효과적임을 확인할 수 있는 고양이의 전반적인 섭취 음식의 양을 관찰할 수 있다. 상기 조성물을 이용한 치료에 의해 고양이가 더 많은 양의 음식을 소비하기 때문에, 간 지질증이 치료되거나 또는 발생이 방지될 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 간 지질증의 치료는 필요할 때 필요한 횟수만큼 반복될 수 있다.

[0068] 본 발명의 상기 식욕부진을 조절 조성물의 치료 섭생은 치료 과정 동안 최소한 부분적으로 조정될 수 있다. 예를 들면, 상기 동물이 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소 (가령, 원인에 관계없이)를 겪는 것으로 진단받은 후, 치료요법적으로 유효량으로 간주되는 양의 상기 조성물이 상기 동물에게 투여될 수 있다(가령, 구강으로, 정맥내로, 등등). 예정된 기간 후 (가령, 상기 조성물의 제 1 투여 후 약 8시간 후 그리고 약 7일 후), 기술자, 수의사 또는 임의의 기타 적합한 개인이 상기 동물로부터 시료 (가령, 혈청 시료)를 추출할 수 있고, 이 시료 안에서 하나 또는 그 이상 혈장 표지를 측정한다. 다른 구체예들에 있어서, 하나 또는 그 이상 혈장 표지를 측정하기에 적합한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 적절한 시점에서 상기 시료가 채취될 수 있다. 예를 들면, 상기 혈장 표지는 바람직하게는 IGF-1, 코티솔, 카프로모레린, 그리고 이의 조합들로 구성된 집단에서 선택되나 이에 한정되지 않는다. 대안 구체예에 있어서, 지표(indictors)가 이용된다. 상기 지표는 바람직하게는 체중 증가, 체중 감소, 음식 소비의 증가, 음식 소비의 감소, 근육량의 증가, 근육량의 감소, 그리고 이의 조합들로부터 선택될 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 이를 혈장 표지를 및/또는 지표중 하나 또는 그 이상의 양을 알고, 상기 조성물의 투여 분량은 시료 안에 있는 상기 혈장 표지를 또는 지표의 양에 따라 조정될 수 있다. 한 구체예에 있어서, 하나 또는 그 이상의 상기 혈장 표지들중 최저 농도는 제 1 시점에서 결정되고, 하나 또는 그 이상의 상기 혈장 표지들중 최저 농도는 제 2 시점에서 결정되고, 그리고 계속 이런 식이 된다. 바람직하게는, 하나 또는 그 이상의 상기 혈장 표지들중 최저 농도는 제 1 시점, 제 1시점, 제 2 시점 또는 제1, 제2 및 제3 시점에서 결정된다. 바람직하게는, 상기 혈장 표지들의 농도는 상기 혈장 표지가 시간의 경과에 따라 증가 또는 감소되었는지를 판단하기 위하여 비교될 수 있다. 더욱이, 한 구체예에 있어서 상기 혈장 표지들의 농도는 미리 정해 둔 값과 비교될 수 있으며, 상기 혈장 표지 농도에 따라 상기 약학 조성물의 투여분량이 증가 또는 감소될 수 있다. 상기 조성물의 효과를 결정하는 방법은 상기 단계들을 이용하여 결정되며, 바람직하게는 치료 과정 동안 조정된다. 예를 들면, 시료 안에 IGF-1의 양 또는 농도가 낮은 경우, 상기 조성물의 투여 분량은 상기 반려동물에게 투여되는 카프로모레린의 농도 또는 양이 증가된다. 역으로, 상기 시료 안에 코티솔의 양이 너무 많은 경우, 지방 침착의 증가로 이어질 수 있기 때문에, 상기 조성물의 투여 분량은 상기 반려동물에게 투여되는 카프로모레린의 농도 또는 양이 감소된다.

[0069] 추가 구체예에 있어서, 상기 약학 조성물의 효과를 결정하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 바람직하게는 동물이 식욕부진을 경험하는지를 판단하는 단계, 하나 또는 그 이상 혈장 표지들을 측정하는 단계, 카프로모레린이 포함된 조성물을 상기 동물에게 투여하는 단계, 하나 또는 그 이상 혈장 표지들의 추가 측정 단계, 그리고 투여분량이 적절한 지 또는 조정의 필요가 있는지를 결정하는 단계를 포함한다. 상기 혈장 표지들은 바람직하게는 IGF-1, 코티솔, 카프로모레린, 그리고 이의 조합들로 구성된 군에서 선택되나 이에 한정되지 않는다.

[0070] 일부 구체예들에 있어서, 상기 치료 섭생은 시료의 추출없이 실행될 수 있다. 예를 들면, 치료요법적으로 유효한 투여분량을 상기 동물에게 1회 또는 그 이상 투여한 후, 치료 섭생의 효과를 평가하기 위하여 체중 감소의

또다른 지표가 측정될 수 있다. 이들 지표로는 체중의 변화 (가령, 지속된 체중 감소, 체중 증가, 체중 감소 안정화), 음식 섭취의 변화 (가령, 치료 전 기간과 비교하여 음식 섭취 증가), 및/또는 순수 근육의 변화 측정 (가령, 순수 근육 성장을 평가하기 위하여 상기 동물의 순수 근육 지수 값을 점수화)이 포함될 수 있다. 그 결과, 상기 동물은 혈청 시료의 침습적 추출을 경험하지 않으며, 치료 섭생을 관찰하는 개인은 따라서 치료 섭생의 투여분량을 조정할 수 있다.

[0071] 일부 구체예들에 있어서, 상기 설명된 치료 섭생은 만족할 수준의 결과가 얻어질 때까지 1회 또는 그 이상 실행될 수 있다. 특히, 상기 카프로모레린 조성물은 상기 동물이 더 이상 치료를 필요로 하지 않을 때까지 이 동물에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 상기 카프로모레린 조성물은 상기 동물이 충분한 정도의 체중을 얻을 때까지 식욕부진에 의해 유도된 체중 감소를 겪고 있는 동물에게 투여될 수 있다. 특히, 수의사 또는 돌봄이는 상기 동물이 충분한 정도의 체중을 얻을 때까지 상기 조성물의 투여를 지속할 수 있다 (가령, 매일, 이틀에 한번, 등등). 예를 들면, 충분한 정도의 체중 증가란 상기 조성물의 초기 투여 분량을 제공받기 전 상기 동물 체중과 비교하였을 때 체중의 5% 증가가 될 수 있다. 다른 구체예들에 있어서, 충분한 정도의 체중 증가란 상기 동물의 필요에 의해 결정될 때 체중의 5% 이상 (가령, 10%, 20%, 25%, 등등) 증가가 될 수 있다.

[0072] 본 발명은 동물이 식욕부진을 겪고 있는지를 결정하는 단계, 최소한 하나 투여분량의 카프로모레린을 포함하는 조성물을 투여하는 단계, 혈장 표지 또는 지표 값을 상기 동물에서 평가하는 단계, 그리고 상기 혈장 표지 또는 지표의 값이 상기 동물에 적합할 때까지 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물의 투여를 지속하는 단계가 포함된 식욕부진을 치료하는 방법을 제공한다.

[0073] 비록 본 명세서에서 설명된 본 발명은 다양한 변형 및 대안을 허용하지만, 본 발명의 특이적 구체예로 더 상세하게 설명되었다. 그러나, 상기 조성물의 상세한 설명은 본 발명을 공개된 특정 구체예로 한정시키려는 의도는 아님을 인지해야 한다. 오히려, 본 발명은 청구범위에서 명시된 바와 같은 범위 및 사상 범주에 속하는 모든 변형, 등가범위 및 대안을 포괄한다는 것을 인지해야 한다.

0075] 정의

[0076] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "약" 및 "대략적으로"는 값이 통계학적으로 의미있는 범위내에 있음을 나타낸다. 이러한 범위는 전형적으로 주어진 값 또는 범위의 20% 범위내, 더욱 전형적으로 10% 범위내, 그리고 더더욱 전형적으로 5% 범위내에 있을 수 있다. 용어 "약" 및 "대략적으로"에 의해 포괄되는 허용가능한 변이는 연구중인 특정 시스템에 따라 달라지며, 당업계 숙련자들이 용인할 수 있다.

[0077] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "동물"은 인간이 아닌 동물들, 이를 테면 "가축"과 "반려 동물들"을 나타낸다.

[0078] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "가축"은 소, 양, 돼지, 가금류 (가령, 닭, 칠면조, 매추라기, 등등), 염소, 라마, 및 기타 유사한 동물들을 포함한다.

[0079] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "h"는 시간을 나타낸다.

[0080] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정 성분, 이미 언급된 바와 같이 그리고 하기에서 논의한 바와 같은 예를 들면, 활성 약학 성분의 특정 사전-결정된 양(투여분량)이 포함되도록 기획된 임의의 고체 대상물, 반-고체, 또는 액체 조성물에 적용된다. 적합한 조성물들은 구강 투여, 볼 투여, 직장 투여, 국소 또는 점막 투여, 또는 피하 임플란트, 또는 기타 이식된 약물 운반 시스템; 또는 미네랄, 비타민 및 기타 약효식품, 구강 관리 물질들, 풍미제(flavorants), 풍미-차단제를 운반하는 조성물, 및 이와 유사한 것들이 포함된, 약학적 약물 운반 시스템일 수 있다. 본 발명의 한 구체예에 있어서, 상기 조성물들은 일반적으로 액체이지만, 그러나 고체 또는 반-고체 성분들을 포함할 수 있다. 일반적으로, 투약형은 약학 활성 성분을 반려 동물의 소화관으로 운반하기 위한 구강으로 투여되는 시스템이다.

[0081] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "mg/kg"은 체중 kg 당 조성물 mg를 나타낸다.

[0082] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 상태 이를 테면 식욕부진의 "치료" 또는 "치료하는" 것은 기준 상태를 저해하거나 도는 이의 발달을 막거나, 또는 이 상태를 개선시키거나 또는 상태의 회복을 야기하는 것이 포함된다. 상태, 이를 테면 식욕부진, 체중 감소, 또는 악액질을 "방지하는" 또는 "방지"는 이 상태를 실질적으로 차단하거나 또는 이 상태의 발달을 저해시키거나 또는 이 상태가 시작되기 전 상태가 생겨나는 것을 저해시

킨다는 의미가 포함된다.

[0083] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "동물" 이란 포유동물, 구체적으로 개, 고양이, 토끼, 흰담비, 말, 그리고 햄스터가 포함되나 이에 한정되지 않은 반려동물을 말한다.

[0084] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 구절 "치료요법적으로 유효량" 이란 원하는 치료 결과를 얻기 위하여 필요한 기간 동안 투약형에서 효과적인 양을 말한다. 치료요법적 유효량의 카프로모레린은 당업계 숙련자 (가령, 수의사)에 의해 결정될 수 있으며, 인자들 이를 테면, 반려동물의 임상적 상태, 나이, 성별 그리고 체중, 카프로모레린의 생물이용성, 그리고 상기 반려 동물에서 원하는 반응을 유도하기 위하여 활성 물질(들)의 능력에 따라 달라질 수 있다. 치료요법적 유효량은 활성 물질(들)의 치료요법적 유익한 효과가 임의의 독성 또는 유해한 효과보다 우위에 있는 양을 또한 말한다. 치료요법적 유효량은 또한 원하는 치료 결과(가령, 순수 근육량의 추가를 통한 체중 증가)를 얻기 위하여 필요한 기간 동안 그리고 투약형에서 효과적인 양을 말한다.

[0085] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "q.s." 란 최종량 (가령, 용적 또는 질량)에 도달될 때까지 성분의 양 (가령, 용적 또는 질량)의 추가를 말한다.

[0086] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "w/v" 란 용액 또는 조성물의 용적당 물질의 중량으로 측정된 물질의 농도를 말한다.

[0087] 다음의 실시예는 본 발명을 추가로 설명하고 기술하기 위한 의도다. 따라서, 본 발명은 이를 실시예의 임의의 상세한 설명에 제한되어서는 안된다.

[0089] **실시예 1 - 반려 동물에서 음식 섭취를 유도하고 순수 근육량 증가를 위하여 카프로모레린이 포함된 식욕부진을 조절 화합물의 투약섭생 정의**

[0091] 인슐린-유사 성장인자 1 (이하 "IGF-1"), 성장 호르몬 (이하 "GH"), 및 코티솔의 생산에 있어서 상이한 카프로모레린-투여분량 섭생의 효과를 평가하기 위하여, 조절된 7일간의 연구가 실행되었다. 음식 섭취 및 체질량의 변화에 있어서 상이한 카프로모레린-투여분량 섭생의 효과 또한 평가되었다.

[0092] 18 마리의 다 자란 비-순종(non-naive) 비글개 (수컷 9마리, 암컷 9마리)는 3개 치료군중 하나로 분류되었다. 3개 치료군 각각에는 수컷과 암컷 각 3마리씩 포함되었다. 그룹 A, 대조군 집단으로, 구강 위관영양을 통하여 운반체 (오직 탈이온화된 물)와 함께 일일 2회 투여되었으며, 그리고 활성 치료 섭생에 대하여 비교 목적으로 기준 데이터 점으로 이용되었다. 그룹 B는 치료당 3 mg/kg의 카프로모레린 농도에서 카프로모레린을 포함하는 조성물을 구강 위관영양을 통하여 일일 2차례 치료를 받는 활성 치료 집단을 포함한다. 끝으로, 그룹 C는 치료당 6 mg/kg의 카프로모레린 농도에서 카프로모레린을 포함하는 조성물을 구강 위관영양을 통하여 일일 한 차례 치료를 받는 활성 치료 집단을 포함한다.

[0093] 10일 간의 치료 동안 최소한 일일 1회 각 개들의 임상적 관찰, 사망률, 이환률(morbidity), 체질량, 그리고 음식 소비에 대하여 관찰되었다. 카프로모레린 농도, GH 농도, IGF-1 농도, 그리고 코티솔 농도를 측정하기 위하여 혈청 시료를 채취하였다. 1, 2, 4, 및 7일 시점에서 -15 분 (투여전), 투여직후 (0 분) 그리고 투여후 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360, 및/또는 480 분에 혈청 시료가 채취되었다. 활성 치료의 장기적인 효과를 평가하기 위하여 연구 10일차 오전 8시에 추가적인 혈액 시료가 채취되었다.

[0094] 도 1-7에서 나타난 것과 같이, 활성 치료 집단 (가령, 그룹 B 및 C)의 개는 대조 집단 (가령, 그룹 A)의 개와 비교되었을 때 더 많은 음식을 소비하고, 체중이 더 늘었다. 도 1-3에 나타낸 것과 같이, 전체적으로 일일 1회 6 mg/kg 또는 일일 2회 3mg/kg 투여분량의 카프로모레린으로 치료를 받은 개들은 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개보다 더 많은 음식을 소비하였다. 더욱이, 도 2 및 3을 참고하면, 비록 일일 1회 6 mg/kg 또는 일일 2회 3mg/kg 투여분량의 카프로모레린으로 치료를 받은 수컷들은 더 많은 음식을 소비하는 경향이 있지만, 1회 6 mg/kg로 치료를 받은 암컷들은 다른 집단의 암컷들보다 더 많은 음식을 소비하는 경향이 있었다.

[0095] 유사하게, 도 4-7에 나타낸 것과 같이, 일일 1회 6 mg/kg 또는 일일 2회 3mg/kg 투여분량의 카프로모레린으로 치료를 받은 개들은 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개보다 체중이 더 많이 증가되었다. 이들 치료 집단의 수컷 개들은 7일간의 치료 기간에 걸쳐 체중이 4-5% 증가되었지만 (도 6); 그러나 암컷 개들에서의 체중 변화 (도 7)는 명확하게 확정되지 않았다. 체중의 증가는 음식 소비의 증가와 관련된 것으로 보인다. 좀더 구체적으로,

상기에서 논의된 바와 같이, 수컷 개는 더 많은 음식을 소비하는 경향이 있었고 (도 2), 따라서 상응하게 수컷 개들의 체중이 더 증가되었다 (도 6).

[0096] 도 8-10을 참고하면, 그룹 B와 C의 모든 개들은 이를 혈청내 카프로모레린의 농도가 상승된 것으로 나타났다. 연구 1일과 7일차에 채취된 혈청 시료의 데이터를 이용하여, 카프로모레린 농도는 투여후 대략적으로 0.5 h에 급증하였으며, 그리고 일반적으로 투여후 8시간까지(가령, 480 분) 거의 탐지불가능한 수준으로 감소되었다. 개의 혈청에서 탐지된 카프로모레린의 양은 투여분량 섭생과 관련된다. 구체적으로, 도 8-10에서 볼 수 있는 것과 같이, 6 mg/kg 투여분량을 제공받은 개는 일일 2회 3mg/kg 투여분량을 제공받은 개와 비교하여 이를 혈청내 카프로모레린 농도가 더 높게 나타났다(약 2-3배 더 높음). 추가적으로, 도 9 및 10에서 볼 수 있는 바와 같이, 3mg/kg 투여분량을 제공받은 암컷 개는 동일한 투여 분량을 제공받은 수컷 개와 비교하여 혈청내 카프로모레린 농도가 약간 더 높은 것으로 나타났다.

[0097] 도 11-24에 반영된 바와 같이, 그룹 B 및 C의 모든 개들은 IGF-1, GH, 및 코티솔의 혈청 농도의 변화를 경험하였는데, 이는 상기 카프로모레린 투여 때문일 것이다.

[0098] 우선, 도 11-15에서 볼 수 있는 것과 같이, 카프로모레린을 이용한 치료는 개의 혈청내 IGF-1 수준을 유도하였다. 카프로모레린을 개에게 최초 투여 후 대략 1 내지 4시간 후, 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개와 비교하여 혈청내에서 IGF-1 수준이 증가되었다. 더욱이, 도 12-14에서 볼 수 있는 바와 같이, 치료 과정의 2, 4, 및 7일에 카프로모레린의 두 가지 투여 분량을 제공받은 개의 혈청내 IGF-1의 수준이 일관되게 높게 유지되었다. 도 15에서 볼 수 있는 바와 같이, 치료 후 3일차 (10일차), 카프로모레린 치료를 제공받은 개의 혈청 IGF-1 수준은 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개의 혈청 IGF-1 수준과 유의적으로 상이하지 않았다. 추가적으로, 치료 섭생 동안 IGF-1의 전반적인 상승은 일일 1회 6 mg/kg 또는 일일 2회 3mg/kg 투여분량의 카프로모레린으로 치료를 받은 개들에게서 유사하게 관찰되었다.

[0099] 혈청 IGF-1 수준과 유사하게, 도 16-20에서 볼 수 있는 바와 같이, 연구 동안 GH의 혈청 수준은 카프로모레린 투여에 의존적인 것으로 보였다. 특히, 1, 2, 4, 및 7일 차에 개들은 카프로모레린 투여분량을 제공받은 후 대략 0.5h에 GH 수준이 증가되었다. 치료 전, 모든 개들의 혈청내 GH 수준은 거의 탐지불가능한 수준이었지만, 일일 1회 6 mg/kg 또는 일일 2회 3mg/kg 투여분량의 카프로모레린을 제공받은 후 그룹 B 및 C의 개들은 상기 혈청내 GH 수준이 상당히 증가되었으며, 오직 탈이온화된 물만 제공받은 그룹 A의 개와 비교하여 상승이 지속되었다. 도 20에서 볼 수 있는 바와 같이, 치료 후 3일차 (10일차) 카프로모레린 치료를 제공받은 개의 혈청 GH 수준은 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개의 혈청 GH 수준과 유의적으로 상이하지 않았다. 추가적으로, 첫날을 제외하고 (도 11), 상기 혈청의 GH 수준은 개가 제공받은 투여분량과 상관관계가 있는 것으로 보인다. 특히, 도 12-14에서 나타난 것과 같이, 2, 4, 및 7일 차에 6 mg/kg 투여분량을 제공받은 개의 혈청내 GH 농도는 일일 2회 3mg/kg 투여분량을 제공받은 개와 비교하여 더 높게 나타났다.

[0100] 도 21-24를 참고하면, GH와 유사하게, 혈청내 코티솔 농도는 카프로모레린의 투여와 관련된 것으로 보인다. 특히, 1, 2, 및 7일 시점 (도 21-23, 차례로), 카프로모레린으로 치료를 받은 개의 혈청내 코티솔 농도는 치료 후 대략 0.5시간에 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개와 비교하여 증가되었다. 더욱이, 혈청내 코티솔 농도의 증가는 이용된 투여분량 섭생과 관련된다. 구체적으로, 6 mg/kg 카프로모레린의 투여분량을 제공받은 개의 혈청내 코티솔 농도는 일일 2회 3mg/kg 카프로모레린의 투여분량을 제공받은 개와 비교하여 더 높게 나타났다. 더욱이, 도 24에서 볼 수 있는 바와 같이, 치료 후 3일차 (10일차), 카프로모레린 치료를 제공받은 개의 혈청 코티솔 수준은 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개의 혈청 코티솔 수준과 유의적으로 상이하지 않았다.

[0101] 전반적으로, 투여분량 섭생은 그룹 A의 음성 대조군 개와 비교하여 그룹 B와 C의 개에에 식별가능한 효과를 제공하였다. 더욱이, 독소 반응은 기록되지 않았다. 체중 증가 및 음식 소비의 증가 뿐만 아니라, 혈청 GH, IGF-1, 코티솔, 및 카프로모레린의 수준 증가가 포함된 약리학적 효과가 기록되었다. 일반적으로, 6 mg/kg 투여분량 섭생을 제공받은 동물에서 GH, IGF-1, 및 코티솔의 혈청 농도 증가가 더욱 두드러졌다. 더욱이, 두 가지 투여분량 섭생은 모두 GH, IGF-1, 및 코티솔을 유도하였지만, 일일 2회 3 mg/kg 투여분량 섭생은 개의 순수 근육 성장을 촉진시키기 위한 충분한 양의 IGF-1을 유도하였지만, 일일 1회 6 mg/kg 투여분량 섭생과 동일한 수준으로 GH 및 코티솔 농도의 증가를 유도하지는 못하였다. GH 및 코티솔의 농도가 더 낮은 결과로 인하여, 개는 지방 침착 증가의 경험을 덜 하게되며, 이 말은 체중의 증가는 순수 근육일 가능성이 있음을 말한다.

[0103]

실시예 2 - 카프로모레린의 약동학적 프로파일의 평가와 개의 수용성/기호성 평가

[0105]

3 mg/kg 투여분량 섭생이 선택된 후, 상이한 카프로모레린 제형의 약동학적 프로파일 및 수용성(acceptability)/기호성(palatability)을 평가하기 위하여 관리된 8-시간 연구가 실행되었다. 간략하게 설명하자면, 12마리의 비글개 (수컷과 암컷 각 6마리)는 무작위로 각 집단당 4마리 개를 3집단으로 나누었다. 각 개들은 단일 구강 위관영양 또는 정맥내 ("IV") 투여를 통하여 카프로모레린의 테스트 제형을 제공받았다. 이 테스트는 동일한 3개 집단의 개들에게 2회 반복되는데, 각 반복간에 7일간의 휴식기간(washout period)을 가진다. 카프로모레린 투여 전(0시점) 그리고 투여 후 0.5h 및 1, 2, 4 및 8시간 시점에서 혈청이 수집되었다. 카프로모레린 및 IGF-1 농도에 대하여 혈청이 테스트되었고, 임상적 변화를 위하여 개를 관찰하였다.

[0106]

추가적으로, 동일한 개를 이용하여 수용성/기호성을 평가하였다. 상기 수용성/기호성 테스트는 약동학적 분석 후 첫 양 일간 실행되었다. 간략하게 설명하자면, 약동학적 분석 후 첫 양일간 동일한 시간에 약동학 분석에 이용된 상기 카프로모레린 제형을 입의 구석으로 경구 투여되었다. 상이한 제형에 대한 개의 반응이 기록되었다.

[0107]

도 25-27에서 볼 수 있는 바와 같이, 약동학 분석에서 테스트된 모든 제형은 8-시간에 걸쳐 개의 혈청내에서 탐지가능한 수준의 카프로모레린을 생산하였으며 그리고 IGF-1의 수준을 증가시켰다. 특히, IV 제형과 테스트 제형 2와 3이 포함된 제 1 반복(도 25)에서, 3가지 제형 모두 투여 0.5 시간내에 상기 혈청내 카프로모레린 농도를 증가시켰으며, 이는 8-시간 연구 과정에서 하락되었다. 유사하게, 제형 4, 5 및 6이 포함된 제 2 반복에서, 3가지 제형 모두 카프로모레린 혈청 농도를 증가시켰는데, 투여 후 0.5h 내지 2h 사이에 절정에 이른다. 도 27에서 볼 수 있는 바와 같이, 투여후 8시간 시점에서 IGF-1 수준은 개에게 투여된 모든 제형에 의해 또한 증가되었다. 일반적으로, IV 제형을 제공받은 개에서 과도한 침분비를 제외하고, 시험 동안 임의의 개에서 임상적으로 부작용이 탐지되지는 않았다.

[0108]

수용성/기호성 분석에 대한 데이터는 없지만, 주사기를 이용하여 입의 구석으로 제형을 투여하는 것은 개들이 수용하였지만, 그러나 잘 받아드린 것은 아니었다. 개들이 제형의 맛을 좋아했던 것으로 보이지는 않지만, 제형 5를 가장 잘 수용하였고, 제형 1을 가장 꺼렸다.

[0109]

전반적으로 테스트된 각 제형은 적절한 혈청 농도의 카프로모레린을 생성시켰다. 더욱이, 모든 제형의 투여로 상기 혈청내 IGF-1의 수준이 증가되었다. 그러나, 제형 4는 가장 일관된 카프로모레린 프로파일을 생성하였기 때문에, 이 제형은 추가 실험에 이용될 것이다. 하기에서 더 상세하게 논의되는 바와 같이, 감칠맛을 개선시키기 위하여 제형을 추가 정제할 필요가 있을 것이며, 이는 상기 반려 동물들의 주인들이 상기 조성물의 투여를 더 용이하게 개선시킬 수 있다.

[0110]

특히, 제형 4는 용액 총 용적당 구성성분의 중량으로 측정된 다음 농도의 구성성분들을 포함한다.

성분	용적당 wt%
카프로모레린	2.10
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.14
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.02
에틸 바닐린	0.32
수크랄로스	1.27
정제수	36.00
프로필렌 글리콜	q.s.

[0111]

실시예 3 - 개의 카프로모레린 조성물 수용성/기호성의 개선

- [0114] 제형 4를 선택한 후, 이 카프로모레린 제형의 수용성/기호성의 개선을 위한 제형의 정제를 위하여 관리된 8-시간 연구가 실행되었다. 구체적으로, 제형 4 (상기에서 나타낸 바와 같이)는 이 제형에 대한 개의 수용성/기호성을 개선시키기 위하여 상이한 감미제, 풍미제, 및/또는 차단 물질 다수와 혼합되었다. 간략하게 설명하자면, 20마리의 비글개 (수컷과 암컷 각 10마리)는 무작위로 각 집단당 4마리 개를 5집단으로 나누었다. 각 개들은 입안 구석에 단일 경구 투여분량을 카프로모레린의 테스트 제형을 제공받았다. 이 테스트는 연일 동일한 개의 집단에 2개의 반복 실행을 포함한다. 그러나, 둘째날, 총 9개의 제형이 테스트되었기 때문에 (가령, 첫날 5개 제형이 테스트되고, 둘째날 4개 제형이 테스트됨), 오직 4개 집단이 필요하였다.
- [0115] 테스트 동안, 제형 4의 9개 새로운 제형이 3 mg/kg 투여분량에서 테스트되었다. 더욱이, 테스트 제형이 투여되는 동안, 임상적 관찰의 결여, 외양 수용 또는 이 제형을 구강으로 받아들이려는 의지를 평가함으로써 테스트 제형이 "잘-수용되는지"를 결정하기 위하여 개들을 관찰하였다. 더욱이, 테스트되는 동안 테스트 집단에서 4마리 개중 최소한 3마리가 테스트 제형을 "잘-수용"하는 것으로 나타난다면 (테스트하는 개인이 결정함), 투여후 0, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 그리고 8h 시점에 혈청 시료가 수집되었다. 카프로모레린 및 IGF-1 농도에 대하여 혈청 시료들을 테스트하였다.
- [0116] 도 28 및 29에는 "잘-수용된" 제형이 반영된 데이터가 제시된다. 특히, 9개의 테스트 제형 중에서 제형 1, 3, 7, 및 8은 개에 의해 "잘-수용되는" 것으로 판단되었다. "잘-수용된" 것에 추가하여, 이들 각 제형은 혈청 내 탐지가능한 수준의 카프로모레린을 만들었고, 투여 후 8시간 시점에 IGF-1을 증가시켰다. 제형 8이 가장 일관성있는 카프로모레린 혈청 프로파일을 만드는 것으로 판단되었지만, 그러나, 본 발명을 제형 8의 구체예로 제한되지는 않는다.
- [0117] 특히, 상기 "잘-수용된" 제형은 용액의 전체 용적당 구성성분 중량으로 측정될 때 다음의 농도를 가진 구성성분들을 포함한다:

제형 1	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	2.10
구연산	0.50
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	1.00
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.11
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.01
수크랄로스	0.50
MagnaSweet	0.50
천연 바닐라 향	0.40
Di-Pac® 압착가능한 슈가 (97% 수크로스 및 3% 말토덱스트린)	30.00
프로필렌 글리콜	25.00
식물성 글리세린	17.00
정제수	q.s.

[0118]

제형 3	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	2.10
구연산	0.50
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	1.00
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.11
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.01
수크랄로스	0.50
MagnaSweet	0.50
마코로골글리세롤 히드록시스테아레이트	0.16
천연 바닐라 향	0.40
Di-Pac® 압착가능한 슈가 (97% 슈크로스 및 3% 말토덱스트린)	30.00
프로필렌 글리콜	25.00
식물성 글리세린	17.00
정제수	q.s.

[0119]

제형 7	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	2.10
구연산	0.50
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	1.00
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.11
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.01
네오팜	0.15
MagnaSweet	0.35
천연 바닐라 향	0.40
Di-Pac® 압착가능한 슈가 (97% 슈크로스 및 3% 말토덱스트린)	30.00
프로필렌 글리콜	25.00
식물성 글리세린	17.00
정제수	q.s.

[0120]

제형 8	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	2.10
구연산	0.50
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	1.00
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.11
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.01
타우마틴(Thaumatin)	0.18
스테비아 추출물 레바우디오시드(Stevia Extract Rebaudioside) A	0.13
MagnaSweet	0.30
천연 바닐라 향	0.40
Di-Pac® 압착가능한 슈가 (97% 슈크로스 및 3% 말토덱스트린)	30.00
프로필렌 글리콜	25.00
식물성 글리세린	17.00
정제수	q.s.

[0121]

[0123] 실시예 4 - 카프로모레린이 포함된 식욕부진을 조절 화합물의 투약 섭생 개선

[0125] 일일 2회 3 mg/kg 투여분량 섭생은 추가 제형분석을 위하여 앞서 선택되었지만, 상기 카프로모레린 조성물의 일일 투여 횟수 및 농도를 개선시키기 위하여 투여분량 섭생의 추가 분석이 실행되었다. 특히, 상기 카프로모레린 조성물의 덜 빈번한 투여 섭생이 일일 2회 3 mg/kg 투여분량 섭생에 대한 실행가능한 대안인지를 판단하기 위하여 분석이 실행되었다.

[0126] IGF-1, GH, 및 코티솔의 생산에서 상이한 카프로모레린-투여분량 섭생의 영향을 평가하기 위하여 관리된 7-일 연구가 실행되었다. 음식 섭취 및 체질량의 변화에 있어서 상이한 카프로모레린-투여분량 섭생의 효과 또한 평가되었다.

[0127] 24 마리의 다 자란 비-순종(non-naive) 비글개 (수컷 12 마리, 암컷 12마리)는 3개 치료군중 하나로 분류되었는데, 하나의 음성 대조군 집단과 2개의 활성 치료 집단이 된다. 3개 치료군 각각에는 수컷과 암컷 각 3마리씩 포함되었다. 제 1 집단은 하루에 2회 플라시보 제형 (가령, 탈이온화된 물)을 구강 위관영양을 통하여 제공받았다. 제 2 집단은 3 mg/kg 농도의 상기 카프로모레린 조성물의 일일 1회 투여분량을 구강 위관영양을 통하여 제공받았다. 제 3 집단은 3 mg/kg 농도의 상기 카프로모레린 조성물의 일일 2회 투여분량을 구강 위관영양

을 통하여 제공받았다.

[0128] 10일 간의 치료 동안 최소한 일일 1회 각 개들의 임상적 관찰, 사망률, 빈사상태(morbidity), 체질량, 수용성/기호성 그리고 음식 소비에 대하여 관찰되었다. 카프로모레린 농도, GH 농도, IGF-1 농도, 그리고 코티솔 농도를 측정하기 위하여 혈청 시료를 채취하였다. 1, 2, 4, 및 7일 시점에서 -15 분 (투여전), 투여직후 (0 분) 그리고 투여후 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360, 및/또는 480 분에 혈청 시료가 채취되었다. 활성 치료의 장기적인 효과를 평가하기 위하여 연구 10일차 오전 8시에 추가적인 혈청 시료가 채취되었다.

[0129] 도 30-32에서 나타낸 것과 같이, 활성 치료 집단 (가령, 제 2 및 제 3 치료 집단)의 개들은 실험 동안 대조 집단 (가령, 제 1 집단)의 개와 비교하였을 때 더 많은 음식을 소비하였지만, 체중 감소는 없었다. 특히, 도 30 및 31에서 나타낸 것과 같이, 투여 분량에 관계없이 활성 치료를 받은 개는 음성 대조군 집단의 개보다는 더 많은 음식을 소비하였다. 예를 들면, 일일 1회 그리고 일일 2회 3 mg/kg 투여분량의 카프로모레린을 제공받은 개는 음성 대조군과 비교하였을 때 일일 평균적으로 대략 34% 더 많은 음식을 소비하였다. 상응하게 도 32에 나타낸 것과 같이, 활성 치료를 받은 개들은 음성 치료 집단의 개에서 나타나는 동일한 체중 감소를 경험하지 않았다. 활성 치료 집단의 개들이 유의적인 체중 증가를 경험하지는 않았지만, 실험과정을 통하여 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개들은 평균 3.73% 체중 감소를 나타내었다. 역으로, 카프로모레린을 일일 1회 투여받은 개는 체중 감소를 겪지 않았거나 또는 음성 대조군과 같이 상당한 체중 감소를 겪지 않았다.

[0130] 도 33 및 34를 참고하면, 활성 치료 집단의 개들의 혈청에서 카프로모레린의 농도가 상승되었다. 연구 1일차와 7일차에 취한 혈청 시료 데이터를 이용하여, 투여 후 대략 0.5h에 카프로모레린 농도가 상승되기 시작하는 경향이 있었고, 일반적으로 투여 후 투여후 8시간까지 거의 탐지불가능한 수준으로 감소되었다. 이 결과로 상기 카프로모레린 조성물은 정확하게 투여되었음을 확인하였다.

[0131] 도 35-46에서 반영된 것과 같이, 활성 치료 집단의 개들은 IGF-1, GH, 및 코티솔의 혈청 농도의 변화를 경험하였는데, 이는 상기 카프로모레린 투여 때문일 것이다.

[0132] 우선, 도 35-38에서 볼 수 있는 것과 같이, 카프로모레린을 이용한 치료는 개의 혈청내 IGF-1 수준을 유도하였다. 특히, 도 35에서 볼 수 있는 것과 같이 카프로모레린을 개에게 최초 투여 후 대략 1 내지 4시간 후, 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개와 비교하여 혈청내에서 IGF-1 수준이 증가되었다. 더욱이, 도 36 및 37에서 볼 수 있는 바와 같이, 치료 실험의 2, 4, 및 7일에 카프로모레린을 제공받은 개의 혈청내 IGF-1의 수준이 일관되게 더 높게 유지되었다. 도 38에서 볼 수 있는 바와 같이, 치료 후 3일차 (10일차), 카프로모레린 치료를 제공받은 개의 혈청 IGF-1 수준은 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개의 혈청 IGF-1 수준과 유의적으로 상이하지 않았다.

[0133] 상기에서 논의된 동일한 데이터의 추가적인 분석에서, 시점 0 (가령, 상기 카프로모레린 조성물의 투여 전)에 있어서 활성 치료 집단의 개들은 혈청에서 IGF-1 수준이 증가되었다. 예를 들면, 1일 시점 투여 후 8시간 시점에서, 일일 1회 치료를 받은 개는 1일 시점 0시간과 비교하여 혈청 IGF-1 농도가 대략적으로 83.9% 증가되었다. 1일 시점 0시간과 비교하여 일일 2회 치료를 제공받은 개의 혈청 IGF-1 농도가 대략적으로 50.6% 증가되었다. 4일 및 7일 차 투여 후 8시간 시점에서, 4일 및 7일 차 투여 후 0시간 시점과 각각 비교하였을 때 일일 1회 치료는 혈청 IGF-1 농도를 대략적으로 39.5% 및 36.8% 증가시켰다. 유사하게, 투여 후 8시간 시점에서, 4일 및 7일 차 투여 후 0시간 시점과 각각 비교하였을 때 일일 2회 치료는 혈청 IGF-1 농도를 대략적으로 15.4% 및 13.3% 증가시켰다. IGF-1의 혈청 농도가 카프로모레린을 일일 1회 투여받은 개의 IGF-1 수준보다 이미 훨씬 더 높기 때문에, 상기 카프로모레린 조성물을 일일 2회 투여받은 개는 다소 덜 증가됨을 나타내는 것은 있을 수 있다.

[0134] 혈청 IGF-1 수준과 유사하게, 도 39-42에서 볼 수 있는 바와 같이, 연구 동안 GH의 혈청 수준은 카프로모레린 투여에 의존적인 것으로 보였다. 특히, 1, 4, 및 7일 차에, 개들이 카프로모레린 조성물을 제공받은 후 대략 0.5h에 GH 수준이 증가되었다. 치료 전, 모든 개들의 혈청내 GH 수준은 거의 탐지불가능한 수준이었지만, 일일 1회 3 mg/kg 또는 일일 2회 3mg/kg 투여분량의 카프로모레린을 제공받은 후 활성 치료 집단의 개들은 상기 혈청내 GH 수준이 상당히 증가되었으며, 오직 탈이온화된 물만 제공받은 음성 대조군 집단의 개와 비교하여 상승이 지속되었다. 도 42에서 볼 수 있는 바와 같이, 치료 후 3일차 (10일차), 카프로모레린 치료를 제공받은 개의 혈청 GH 수준은 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개의 혈청 GH 수준과 유의적으로 상이하지 않았다.

[0135] 도 43-46를 참고하면, GH와 유사하게, 혈청내 코티솔 농도는 카프로모레린의 투여와 관련된 것으로 보인다. 특히, 1, 4, 및 7일 시점 (도 43-45, 차례로), 카프로모레린으로 치료를 받은 개의 혈청내 코티솔 농도는 치료 후 대략 0.5시간에 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개와 비교하여 증가되었다. 추가적으로, 4일 및 7일차에 코티

술 혈청 수준의 증가는 경감되었고, 그리고 카프로모레린의 일일 2회 치료에서 더 경감되었다. 더욱이, 도 46에서 볼 수 있는 바와 같이, 치료 후 3일차 (10일차), 카프로모레린 치료를 제공받은 개의 혈청 코티솔 수준은 오직 탈이온화된 물만을 제공받은 개의 혈청 코티솔 수준과 유의적으로 상이하지 않았다.

[0136] 전반적으로, 투여분량 섭생은 음성 대조군 개와 비교하여 활성 치료집단의 개에서 식별가능한 효과를 제공하였다. 더욱이, 독소 반응은 기록되지 않았다. 체중의 유의적인 감소없이, 그리고 음식 소비의 증가를 포함하고 뿐만 아니라, 혈청 GH, IGF-1, 코티솔, 및 카프로모레린의 수준 증가가 포함된 약리학적 효과가 기록되었다. 일반적으로, 일일 2회 투여를 받은 개들은 IGF-1의 혈청 농도의 더 확연한 증가와 코티솔의 경감되었다. 상기에서 명시된 장점들로 인하여, 최적의 용적에서 가장 효과적인 투여 분량을 결정하기 위하여 다른 투여 분량 섭생과 함께 상기 카프로모레린 조성물 (농도 3 mg/kg)의 일일 2회 투여가 더 연구될 것이다.

[0138] 실시예 5 - 카프로모레린이 포함된 식욕부진을 조절 화합물의 투약 섭생의 추가 개선

[0140] 카프로모레린의 적절한 혈액 프로파일을 제공하고, 음식 섭취의 증가 및 체중 증가의 관점으로부터 얻은 원하는 결과를 제공할 수 있는 투여분량 섭생을 더 개선시키기 위하여, 일련의 추가 실험이 실행되었다. 이들 실험에서, 대략적으로 9 내지 13 kg의 체중이 나가는 24마리 다자란 비글개(수컷과 암컷)는 4개 집단으로 무작위 분류되었다. 그룹 1은 임의의 활성 화합물 없이 일일 2회 플라시보 제형을 제공받았으며; 그룹 2는 체중 kg 당 3 mg의 카프로모레린이 포함된 조성물을 일일 1회 제공받았으며; 그룹 3은 kg 당 4.5 mg의 카프로모레린이 포함된 조성물을 일일 1회 제공받았으며; 그리고 그룹 4는 kg 당 3 mg의 카프로모레린이 포함된 조성물을 일일 2회 제공받았다.

[0141] 특히, 투여 1일차부터 투여 최종 일인 7일차까지 상기 조성물들은 다음의 조성물의 풍미가해진 제형으로 동물에게 구강으로 투여되었다 (가령, 주사기 이용):

제형 9	
성분	용적당 wt%
카프로모레린 (그룹 1의 조성물에는 존재하지 않음)	3.10
구연산	0.70
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	0.70
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.045
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.005
타우마틴 T200X	0.60
스테비아 추출물 레바우디오시드 A 99%	0.70
MagnaSweet	0.50
바닐린	0.20
네오소르브 소르비톨 70%	30.30
말티톨 용액 (리카신 80/55)	25.00
글리세롤 무수	20.20
Kollidon 90F (PVP)	1.5
에탄올 (ABS)	0.50
정제수	q.s.

[0142]

[0143] 이들 실험에서, 상기 동물들에게 대략적으로 8:00 AM에 풍미가 가해진 제형이 구강으로 투여되었으며, 단지 그룹 4의 경우에는 6:00 PM에 다시 투여되었다. 연구 1일차 전 7일부터 연구 내내 계속 10:00 AM에 동물들에게 사료 공급되었다. 상기 동물들에게는 정상적인 음식이 2회 제공되었다. 음식 제공 후 대략 2시간 시점에 남아있는 음식은 빼내고, 음식 섭취량을 측정하기 위하여 중량을 쪘다. 연구가 시작되기 전 동물이 정상적인 사료 섭취로 변이될 수 있도록 하기 위하여 -7일차부터 제한 사료공급 섭생이 시작되었다. 음식 소비량은 -7일차에서 7일차 까지 산출되고 기록되었다. -3, -2, 및 -1 일차에 소비된 음식의 평균 그램으로써 각 개별 개에 있어서 기본 음식 소비량이 산출되었다. 연구 기간 음식 소비량은 1일차부터 7일차의 평균으로 각 개별 개에 대하여 산출되었다. -1, 3, 및 7일차에 체중이 측정되었다. 카프로모레린, 성장 호르몬, 코티솔, 그리고 IGF-1 농도를 측정하기 위하여 연구 1, 4, 및 7일차 투여전 약 15분 시점에서 그리고 투여 직후 (0 분), 그리고 투여 후 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360, 및/또는 480 분에 경정맥 또는 기타 접근가능한 혈관을 통하여 체혈하였다. 도 61-74에 나타낸 데이터에 반영된 바와 같이, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물에 대한 상기 동물들의 반응은 상기 논의된 결과와 대개 일치된다.

[0144]

우선, 도 61과 하기 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 실험 조성물을 제공받은 상기 동물들은 그룹 1의 동물 (가령, 플라시보 집단) 보다 음식 섭취량이 더 많고, 체중도 더 나갔다. 특히, 도 61에 나타낸 바와 같이, 그룹 2-4의 동물들 (가령, 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물을 제공받은 동물들)은 대조군 집단의 동물과 비교하여

더 많은 음식을 소비하였다. 특히, -1일차와 7일차에 소비된 음식의 양을 비교할 때, 대조 동물들은 음식 소비량이 거의 16% 적었으며, 그룹 2의 동물들은 42.7% 더 많은 음식을 소비하였으며, 그룹 3의 동물들은 34.5% 더 많은 음식을 소비하였으며, 그리고 그룹 4의 동물들은 31.5% 더 많은 음식을 소비하였다. 더욱이, 하기 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 음식 소비의 증가는 체중 증가에 상응하였다.

표 1

그룹	치료	-1일차의 체중과 7일차의 체중의 비교 ($\bar{X} \pm SD, \%$)
1	플라시보 – 일일 2회	-1.17 ± 1.51%
2	카프로모레린 – 3mg/kg 일일 1회	4.52 ± 1.67 %
3	카프로모레린 – 4.5 mg/kg 일일 1회	3.78 ± 2.93 %
4	카프로모레린 – 3 mg/kg 일일 2회	4.17 ± 1.35 %

표 1: 체중 변화

[0145]

상응하게, 62 및 63에 나타낸 바와 같이, 상기 혈청내 카프로모레린의 농도는 예상과 같았다. 특히, 상기 카프로모레린의 혈청 농도는 우선 투여 후 30 분에 절정에 이르렀으며, 그리고 그 후 8시간 시점에서 기준 수준으로 복귀되었다. 더욱이, 예상한 것과 같이, 최대 투여량을 제공받은 그룹 3의 동물들이 카프로모레린의 혈청 농도가 더 높았다. 추가적으로, 이 데이터는 또한 이들 동물에서 카프로모레린 측정에 대한 증거는 보여주지 않았는데, 그 이유는 투여 후 8시간에 농도는 탐지가능한 수준 이하로 떨어졌기 때문이다.

[0147]

유사하게, 도 64a-74에서 볼 수 있는 바와 같이, IGF-1, 성장 호르몬, 및 코티솔의 수준은 카프로모레린 투여로 인하여 증가되었다. 특히, 도 64a-66에서 볼 수 있는 바와 같이, 대조 동물들에서 IGF-1 수준은 연구 내내 거의 기준 수준에 머물렀다. 그러나, 그룹 2-4의 동물은 1, 4, 및 7일차에 혈청 안에 존재하는 IGF-1의 양이 증가되었다. 더욱이, IGF-1 수준은 4 일차까지 처리된 동물들에서 24시간 기간에 걸쳐 지속적인 증가를 보였으며(도 64b) 7일차에 상승된 상태로 유지되었다. 더욱이, 일일 2회 투여를 제공받은 동물들(그룹 4)은 최대 지속적 증가를 나타내지만, 그러나 그룹 2와 3 간에 IGF-1의 지속된 수준에서는 거의 차이가 없었던 것으로 보였다. 끝으로, 도 66의 데이터에서 IGF-1 수준은 치료가 중단된 2일 동안 (가령, 9일차) 약간 상승된 상태로 유지되었음을 볼 수 있었다.

[0148]

도 67-70에 나타낸 것과 같이, 그룹 2-4는 성장 호르몬의 혈청 농도의 초기 증가를 경험하였다. 특히, 그룹 1의 동물들에서 성장 호르몬 수준은 실험 동안 거의 기준 수준에서 유지되었다. 그러나, 카프로모레린을 제공받은 동물들은 1일차에 혈청에서 성장 호르몬이 증가되었고 (도 67), 4일차에 완화되었고 (도 68), 7일차에 더 감소되었고 (도 69), 그리고 실험 종결 후 더 이상 탐지되지 않았다 (9일차; 도 70).

[0149]

끝으로, 도 71-74에서 볼 수 있는 것과 같이, 카프로모레린을 이용한 치료는 코티솔의 수준을 초기 증가시켰다. 특히, 그룹 1의 동물들에서 코티솔 수준은 실험 동안 거의 기준 수준에서 유지되었다. 그러나, 카프로모레린을 제공받은 동물들은 1일차에 혈청에서 코티솔이 증가되었고 (도 71), 4일차에 완화되었고 (도 72), 7일차에 더 감소되었고 (도 73), 그리고 실험 종결 후 더 이상 탐지되지 않았다 (9일차; 도 74). 흥미롭게도, 그룹 4의 동물들에서 코티솔 프로파일이 가장 경감되었지만, 그룹 2와 그룹 3의 동물들 간에 유의적인 차이는 없었다.

[0150]

전반적으로, 상기에서 논의된 결과를 바탕으로, 실험 제형은 상기 동물들에게 잘-수용되었다. 이들 결과는 개에서 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물의 투여로 테스트된 투여 분량 모두에서 카프로모레린의 측정가능한 혈청 프로파일을 만들었다. 더욱이, 비록 동물의 수가 많지 않고, 기간도 짧았지만, 그룹 2-4에서 체중 증가와 음식 섭취량이 증가되는 경향이 있었다. 추가적으로, 그룹 2-4에서 일일 1회 또는 2회 투여된 집단에서 차이는 없는 것으로 나타났다. 따라서, 이들 실험과 기존 실시예에서 제시된 데이터를 기반으로 하여, 체중 kg 당 약 3내지 약 4 mg의 카프로모레린의 단일 투여가 효과적인 투약형이 될 수 있는 것으로 보인다.

[0152]

실시예 6 - 개의 카프로모레린 조성물 수용성/기호성의 개선

[0154]

언급한 실험 및 데이터의 일부는 나타내지 않았지만, 동물 수용성 / 감칠맛에 대한 제형을 추가 개선시키기 위한 추가 실험이 실행되었다. 특히, 실험은 다음 제형을 이용하여 실행되었다:

제형 2	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	3.10
구연산(무수)	0.70
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	0.70
메틸 4-하드록시벤조에이트 염	0.045
프로필 4-하드록시벤조에이트 염	0.005
수크랄로스	0.70
MagnaSweet +액체	0.50
바닐린	0.10
네오소르브 소르비톨 70%	30.00
말티톨 용액 (리카신 80/55)	25.00
글리세롤 무수	20.50
Kollidon 90F (PVP)	1.5
정제수	q.s.

[0155]

제형 9	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	3.10
구연산(무수)	0.70
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	0.70
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.045
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.005
타우마틴 T200X	0.60
스테비아 추출물 레바우디오시드 A 99%	0.70
MagnaSweet +액체	0.50
바닐린	0.20
네오소르브 소르비톨 70%	30.30
말티톨 용액 (리카신 80/55)	25.00
글리세롤 무수	20.20
Kollidon 90F (PVP)	1.5
에탄올 (ABS)	0.50
정제수	q.s.

[0156]

[0157] 이들 실험에서, 체중 kg 당 4 mg/kg 및 일일 1회 치료 섭생에서 제형 2와 제형 9를 평가하기 위한 테스트가 실행되었다. 특히, 본 연구는 혈청내 카프로모레린 농도를 측정하고, 음식 섭취 및 체중 변화를 측정하기 위하여 실행되었다. 이들 실험에서, 대략적으로 9 내지 13 kg의 체중이 나가는 16마리의 다자란 비글개(수컷과 암컷)는 2개 치료 집단으로 무작위 분류되어, 그룹 1은 일일 1회 제형 9를 제공받았으며, 그룹 2는 일일 1회 제형 2를 제공받았다.

[0158]

이들 실험에서 대략적으로 8:00 AM에 상이한 제형이 상기 동물의 구강으로 투여되었다. 연구 1일차 전 7일부터 연구 내내(5일) 계속 10:00 AM에 동물들에게 사료 공급되었다. 상기 동물들에게는 정상적인 음식이 2회 제공되었다. 음식 제공 후 대략 2시간 시점에 남아있는 음식은 빼내고, 음식 섭취량을 측정하기 위하여 중량을 졌다. 연구가 시작되기 전 동물이 정상적인 사료 섭취로 변이될 수 있도록 하기 위하여 -7일차부터 제한 사료공급 섭생이 시작되었다. 음식 소비량은 -7일차에서 5일차까지 산출되고 기록되었다. -3, -2, 및 -1 일차에 소비된 음식의 평균 그램으로써 각 개별 개에 있어서 기본 음식 소비량이 산출되었다. 연구 기간 음식 소비량은 1일차부터 5일차의 평균으로 각 개별 개에 대하여 산출되었다. -1, 및 5일차에 체중이 측정되었다. 카프로모레린, 성장호르몬, 코티솔, 그리고 IGF-1 농도를 측정하기 위하여 연구 5일차 투여전 약 15분 시점에서 그리고 투여 직후(0 분), 그리고 투여 후 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360, 및/또는 480 분에 채혈하였다. 도 75-78의 데이터에 반영된 바와 같이, 상기 동물들의 반응은 두 조성을 모두 투여되었을 때 긍정적인 신호를 보여줬다.

[0159]

특히, 도 75 및 76에 나타낸 것과 같이, 연구 과정에서 두 제형은 모두 체중 및 음식 소비의 증가를

유도하였다. 우선, 도 75에 나타낸 것과 같이, 비록 실험을 통하여 제형 9을 제공받은 집단의 동물 체중이 더 무거웠지만, 제형 2를 제공받은 동물에서 체중의 더 많은 증가가 있었다. 특히, 제형 2를 제공받은 동물은 1일 차와 비교하여 5일차에 체중이 대략적으로 7.84% 증가되었고, 제형 9를 제공받은 동물은 동일한 시점에서 대략적으로 6.5% 증가를 보였다. 유사하게, 도 76에 나타낸 것과 같이, 두 집단 동물들 모두 5일간의 실험과정에서 음식 소비량이 증가되었다. 특히, -3 내지 -1일차와 비교하여 5일간 실험과정에서 제형 9를 제공받은 개는 73.5% 더 많은 음식을 소비하였고, 제형 2를 제공받은 개는 56.9% 더 많은 음식을 소비하였다. 추가적으로, 도 77 및 78에 나타낸 것과 같이, 상기 동물들의 혈청 안에서 카프로모레린 및 증가된 IGF-1 농도가 탐지가능하였다. 전반적으로, 상기에서 논의된 데이터에 근거하여, 제형 2 또는 9는 상기 카프로모레린을 포함하는 조성물을 전달하는 운반체 기능을 할 수 있는 것으로 보인다.

[0161] 실시예 7 - 개의 투여량 적정 연구(Dog Dose Titration Study)

[0163] 원하는 반응 (가령, 체중 증가 및 음식 소비가 증가)을 제공하기 위하여 개에게 투여되는 투약형을 더 개선시키기 위한 추가 실험이 실행되었다. 구체적으로, 개는 상기 실시예 6의 제형 2를 제공받았거나 동일한 제형의 플라시보를 제공받았다. 이들 실험에서, 개는 각각 3마리 수컷과 암컷이 포함되는 5개 집단으로 분류되었다. 집단은 투여분량 농도에 의해 분류되었다. 특히, 제 1 집단은 일일 1회 플라시보 제형을 제공받았으며, 제 2 집단은 일일 1회 0.33 mg/kg의 투여 분량으로 투여된 제 2 제형을 제공받았고, 제 3 집단은 일일 1회 2.0 mg/kg의 투여 분량으로 투여된 제 2 제형을 제공받았고, 제 4 집단은 일일 1회 3.0 mg/kg의 투여 분량으로 투여된 제 2 제형을 제공받았고, 그리고 제 5 집단은 일일 1회 4.0 mg/kg의 투여 분량으로 투여된 제 2 제형을 제공받았다.

[0164] 이들 실험에서 대략적으로 8:00 AM에 제형이 상기 동물의 구강으로 투여되었다. 연구 1일차 전 10일부터 연구 내내(7일) 계속 10:00 AM에 동물들에게 사료 공급되었다. 음식 제공 후 대략 2시간 시점에 남아있는 음식은 빼내고, 음식 섭취량을 측정하기 위하여 중량을 졌다. 연구가 시작되기 전 동물이 정상적인 사료 섭취로 변이될 수 있도록 하기 위하여 -10일차부터 사료공급 섭생이 시작되었다. 음식 소비량은 -3일차에서 7일차까지 산출되고 기록되었다. -3, -2, 및 -1 일차에 소비된 음식의 평균 그램으로써 각 집단의 개에 있어서 기본 음식 소비량이 산출되었다. 연구 기간 음식 소비량은 1일차부터 7일차의 평균으로 각 집단의 개에 대하여 산출되었다. 체중은 1일차(투여직전)과 8일차(하룻밤 굶긴 후) 체중이 측정되었다. 이번 실험에서 체혈은 하지 않았다.

[0165] 도 89 및 90의 데이터에 반영된 바와 같이, 상기 동물들의 반응은 거의 모든 투여분량에서 긍정적인 신호를 보여줬다. 특히, 도 89에서 가장 잘 나타난 것과 같이, 제형 2를 제공받은 모든 집단에서 개들의 체중이 증가되었다. 흥미로운 것은 플라시보 집단 동물의 체중도 약간 증가되었다. 상이한 방식에서 본 바와 같이, 표 2에서 확인할 수 있는 것과 같이, 제형 2를 제공받은 모든 동물에서 체중의 변화율이 증가되었다. 추가적으로, 통계학적 분석을 이용하여 플라시보와 비교하였을 때, 0.33 mg/kg의 경우를 제외하고, 모든 치료에서 체중 값이 통계학적으로 유의적인 증가됨을 볼 수 있었다.

표 2

치료	8 일차 체중과 1 일차 체중의 비교
플라시보 – 일일 1 회	-0.26%
제형 2 – 0.33 mg/kg 일일 1 회	1.88%
제형 2 – 2.0 mg/kg 일일 1 회	4.91%
제형 2 – 3 mg/kg 일일 1 회	5.29%
제형 2 – 4 mg/kg 일일 1 회	4.54%

표 2: 체중 변화

[0166]

[0167] 추가적으로, 도 91와 하기 표 3에서 나타낸 것과 같이, 기준과 비교하였을 때 비-플라시보 집단에서 평균 음식 소비량이 증가되었다. 특히, -3 내지 -1일차 각 시점에서 개가 섭취한 음식을 평균내어 기준 평균이 산출되었다. 그 다음 1 일차 내지 7일차 연구 기간 동안 일일 음식 소비량을 취하여 평균 음식 소비량이 산출되었다. 특히, 도 91는 비-플라시보 제형을 제공받은 동물이 섭취한 음식의 양이 전반적으로 증가되었음을 보여준다. 추가적으로, 통계학적 분석을 이용하여 플라시보와 비교하였을 때, 4 mg/kg의 집단이 유의적으로 더 많은 음식을 소비하였음을 볼 수 있었다. 더욱이, 도 92를 참고하면, 음식 소비의 변화율 대 체중의 변화율에 대한 Pearson 상관계수는 0.585이었으며, 이는 5.9%의 기울기에 상응한다. 이와 같이, 체중 증가는 음식 섭취의 증가에 직접적으로 비례하였다.

표 3

치료	-3 내지 -1 일차(기준 기간) 평균 음식 소비량(Grams)	1 내지 7 일차 (연구 기간) 평균 음식 소비량 (Grams)	차이	기준에 대한 음식 소비량의 변화 %
플라시보 – 일일 1회	159.89	161.76	1.87	1.17
제형 2 – 0.33 mg/kg 일일 1회	193.33	244.55	51.22	26.49
제형 2 – 2.0 mg/kg 일일 1회	178.89	242.83	63.94	35.74
제형 2 – 3 mg/kg 일일 1회	205.83	266.48	60.65	29.47
제형 2 – 4 mg/kg 일일 1회	136.72	210.93	74.21	54.28

표 3: 음식 섭취 변화

[0168]

[0169] 실시예 8 - Cat 프로브 제형 연구

[0170]

개에서 실행된 앞서 언급된 약동학 분석과 유사하게, 상이한 제형의 투여 후 혈청내 카프로모레린 및 IGF-1 농도를 평가하기 위하여 고양이에서 약동학 연구가 실행되었다. 간략하게 설명하자면, 12 마리의 고양이는 그룹 A (6마리의 고양이)와 그룹 B (6마리의 고양이)로 무작위로 분류되었다. 그룹 A는 0.75 mg/kg의 카프로모레린이 포함된 IV 제형을 제공받았으며, 그룹 B는 구강 위관영양을 통하여 앞서 테스트된 제형 4를 제공받았다. 제형 4에는 카프로모레린이 3 mg/kg의 농도로 포함되어 있다. 카프로모레린 및 IGF-1 농도를 평가하기 위하여 2가지 테스트 제형을 투여한 후 혈청 시료를 취하였다. 시료는 0 시점(투여전)과 투여 후 5 분, 10 분, 30 분, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 그리고 12h에 취하였다.

[0171]

도 47 및 48에서 볼 수 있는 바와 같이, 고양이에서 카프로모레린 조성물은 개에서 이들 조성물이 나타낸 것과 동일한 약동학 프로파일을 나타내지 않는다. 특히, 도 48에서 볼 수 있는 바와 같이, 구강 위관영양을 통하여 투여된 제형 4는 상대적으로 낮은 카프로모레린 혈청 농도를 제공하였고, 절정 농도는 투여 후 2시간에 발생되었다. 그러나, IV 제형은 개에서 관찰된 것과 유사한 카프로모레린의 혈청 농도를 만들었다. 특히, 상기 카프로모레린의 혈청 농도는 투여 직후 (가령, 5 분) 상대적으로 증가되었으며, 투여 후 12시간에 최종 시료를 취할 때까지 감소되었다. 상대적으로 낮은 구강 이용성에도 불구하고 (제형 4), 도 49에서 볼 수 있는 바와 같이, 투여 후 8시간 까지 IGF-1은 여전히 유도되었다. 생체이용성과 IGF-1 발현의 이러한 차이는 IGF-1-유도된 순수 근육 반응을 촉발시키기 위한 카프로모레인의 상대적으로 큰 효과 창을 나타낼 수 있다.

[0173]

[0173] 실시예 9 - 고양이를 위한 카프로모레린이 포함된 식욕부진을 조절 화합물의 투약 섭생 개선

[0174]

고양이에서 실시예 3의 제형 8 (가령, 최고로 "잘-수용된" 제형)의 약동학을 추가 평가하기 위한 4일 연구가 실행되었다. 더욱이, 제형 8이 투여되면 IGF-1의 지속적인 생산을 유도하고, 코티솔의 수준을 상대적으로 억제, 감소 또는 낮출 수 있을지를 판단하기 위하여 제형 8의 투여가 또한 분석되었다. 음식 섭취 및 체질량의 변화

에 있어서 상이한 카프로모레린-투여분량 섭생의 효과 또한 평가되었다.

[0175] 24마리의 다자란 고양이는 4개 치료 집단 중 하나로 분류되며, 4집단 모두 활성 치료 집단 각각은 6마리의 고양이를 포함한다. 제 1 집단은 0.75 mg/kg 농도의 카프로모레린이 포함된 조성물을 4일 실험 동안 일일 1회 멸균 주사로 제공받았다. 제 2 집단은 2 mg/kg 농도의 상기 카프로모레린 조성물의 일일 1회 멸균 주사로 제공받았다. 제 3 집단은 2 mg/kg 농도의 상기 카프로모레린 조성물의 일일 1회 투여분량을 구강 위관영양을 통하여 제공받았다. 제 4 집단은 4 mg/kg 농도의 상기 카프로모레린이 포함된 조성물의 일일 1회 투여분량을 구강 위관영양을 통하여 제공받았다.

[0176] 7일 간의 치료 동안 최소한 일일 1회 각 고양이들의 임상적 관찰, 사망률, 빈사상태, 체질량, 수용성/기호성 그리고 음식 소비에 대하여 관찰되었다. 카프로모레린 농도, IGF-1 농도, 그리고 코티솔 농도를 측정하기 위하여 혈청 시료를 채취하였다. 투여전 1 및 4일 시점에서 투여전 (0 분) 그리고 투여후 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360, 및/또는 480 분에 혈청 시료가 채취되었다. 활성 치료의 장기적인 효과를 평가하기 위하여 연구 7일차 오전 8시에 추가적인 혈청 시료가 채취되었다.

[0177] 도 50 및 51에 나타낸 것과 같이, 실험 과정에서, 대부분의 고양이는 더 많은 음식을 소비하였고, 실험 기간 동안 체중 감소는 없었다. 특히, 도 50에서 나타낸 것과 같이, 멸균 주사가능한 제형 또는 4 mg/kg 구강 위관영양 투여받은 고양이는 실험 전과 비교하여 실험 4일차에 더 많은 음식을 소비하였다. 유사하게, 도 51에서 볼 수 있는 바와 같이, 실험 과정 동안 전반적으로 고양이의 체중이 증가되었다. 예를 들면, 카프로모레린 0.75 mg/kg 와 2 mg/kg 멸균 주사를 제공받은 고양이는 기준 측정치와 비교하여 각각 체중은 1.33% 및 2.37% 증가되었다. 유사하게, 카프로모레린 2 mg/kg 및 4 mg/kg 구강 투여를 제공받은 고양이는 기준 측정치와 비교하여 각각 체중은 0.70% 및 1.47% 증가되었다.

[0178] 도 52-54를 참고하면, 멸균 주사가능한 제형을 제공받은 고양이는 상기 구강 제형을 제공받은 고양이와 비교하여 상이한 약동학 프로파일을 나타내었다. 멸균 주사가능한 제형을 제공받은 고양이는 개를 이용한 기존 실시에와 유사한 약동학 프로파일을 나타내었다. 특히, 혈청내 카프로모레린 농도는 투여 후 약 0.5h에 절정이었으며, 투여 후 8시간에 탐지불가능한 수준에 도달될 때까지 감소되었다. 추가적으로, 멸균 주사가능한 제형을 제공받은 집단의 혈청 내 카프로모레린의 농도는 도 51-53에서 볼 수 있는 바와 같이 투여된 카프로모레린의 농도 투여에 상응하는 것으로 보인다. 좀더 구체적으로 혈청내 카프로모레린의 최대 농도는 0.75 mg/kg 투여분량을 제공받은 고양이와 비교하여 2 mg/kg 멸균 주사를 제공받은 고양이 집단에서 대략 2.5 내지 3배 더 높다.

[0179] 역으로, 상기 구강 제형을 제공받은 고양이는 혈청내 상대적으로 낮은 카프로모레린 수준을 나타내었다. 특히, 활성 치료 집단에서 2 mg/kg 구강 제형은 혈청내 카프로모레린의 농도를 상승시켰지만, 그러나 멸균 주사가능한 제형을 제공받은 고양이보다는 더 낮았다. 연구 1일 및 4일차에 취한 혈청 시료 데이터를 이용하여, 투여 후 대략 0.5h에 카프로모레린 농도가 상승되기 시작하는 경향이 있었고, 일반적으로 투여 후 투여후 8시간까지 거의 탐지불가능한 수준으로 감소되었다. 이 결과로 상기 카프로모레린 조성물은 정확하게 투여되었음을 확인하였다.

[0180] 도 55-60에서 반영된 것과 같이, 멸균 주사가능한 제형 및 상기 구강 제형을 제공받은 고양이는 IGF-1 및 코티솔의 혈청 농도의 변화를 경험하였는데, 이는 상기 카프로모레린 투여 때문일 것이다.

[0181] 우선, 도 55-57에서 볼 수 있는 것과 같이, 카프로모레린을 이용한 치료는 고양이의 혈청내 IGF-1 수준을 유도하였다. 특히, 도 55에서 볼 수 있는 것과 같이 대부분의 카프로모레린 제형을 고양이에게 최초 투여 후 대략 2 내지 4시간 후, 혈청내에서 IGF-1 수준이 증가되었다. 그러나, 2 mg/kg 구강 제형을 제공받은 고양이의 한 치료 집단은 치료 전 수준과 비교하여 치료 후 8 시간 시점에서 IGF-1의 농도가 단지 중간정도로 증가되었다. 유사하게, 4일차에 멸균 주사가능한 제형 및 4 mg/kg 구강 제형을 제공받은 고양이는 개에서 관찰된 IGF-1 프로파일과 유사하게 지속적으로 증가된 IGF-1 수준을 나타내었다. 4일차에 2 mg/kg 구강 제형을 투여받은 고양이는 도 56에서 볼 수 있는 바와 같이 IGF-1의 추가 증가를 보이지는 않았다. 도 57에서 볼 수 있는 바와 같이, 치료를 끝낸 후 3일 (7일차), 카프로모레린 치료를 제공받은 고양이의 혈청 IGF-1의 수준은 모든 치료 집단에서 유사하였다.

[0182] 좀더 구체적으로, 데이터로 나타내지는 않았지만, 0 시점(가령, 상기 카프로모레린 조성물의 투여 전), 치료 집단의 최소한 일부 집단의 고양이는 혈청내 IGF-1 수준의 증가를 나타내었다. 예를 들면, 1일차 투여 후 8 시간 시점에서, 0.75 mg/kg 및 2 mg/kg 멸균 주사가능한 제형을 제공받은 고양이는 1일차 0시점과 비교하였을 때 혈청 IGF-1 농도가 대략적으로 각각 39.8% 및 43.1% 증가되었다. 2 mg/kg 및 4 mg/kg 구강 제형을 제공받은 고양이는 1일차 0시점과 비교하였을 때 혈청 IGF-1 농도가 대략적으로 각각 26.6% 및 30.8% 증가되었다. 4일차 투여

후 8 시간 시점에서, 0.75 mg/kg 및 2 mg/kg 멸균 주사가능한 제형은 4일차 0시점과 비교하였을 때 혈청 IGF-1 농도가 대략적으로 각각 12.2% 및 10.8% 증가시켰다. 유사하게, 4일차 투여 후 8 시간 시점에서, 2 mg/kg 및 4 mg/kg 구강 제형은 4일차 0시점과 비교하였을 때 혈청 IGF-1 농도가 대략적으로 각각 7.6% 및 0.7% 증가시켰다. 멸균 주사가능한 제형과 4 mg/kg 구강 제형을 제공받은 고양이에서 IGF-1의 혈청 농도는 이미 이들 투여분량 섭생의 카프로모레린을 제공받은 고양이에서 IGF-1 수분보다 훨씬 더 높기 때문에 증가 폭이 다소 적게 나타나는 것은 있을 수 있다.

[0183] 도 58-60을 참고하면, 혈청내 코티솔 농도는 카프로모레린의 투여와 관련된 것으로 보인다. 특히, 1, 및 4일 시점 (도 58 및 59, 차례로) 카프로모레린으로 치료를 받은 개의 혈청내 코티솔 농도는 치료 후 대략 0.5시간에 증가되기 시작하였다. 더욱이, 2 mg/kg 구강 제형 집단을 제외한 모든 치료 집단에서, 코티솔 농도는 90 분과 120 분까지 지속적으로 증가되었으며, 이 시점으로부터 탐지불가능한 수준에 도달되는 480 분 까지 농도는 감소되기 시작하였다. 추가적으로, 코티솔 혈청 수준의 증가는 1일차에 탐지되는 수준과 비교하여 4일차에 경감되었다. 더욱이, 도 60에서 나타낸 것과 같이, 치료를 끝낸 후 3일 (7일차), 카프로모레린 치료를 제공받은 고양이의 혈청 코티솔의 수준은 모든 치료 집단에서 유사하였다.

[0184] 전반적으로, 대부분의 투여분량 섭생은 고양이에서 식별가능한 효과를 제공하였다. 더욱이, 독소 반응은 기록되지 않았다. 체중과 음식 소비의 증가없이, 뿐만 아니라, 혈청 GH, IGF-1, 코티솔, 및 카프로모레린의 수준 증가가 포함된 암리학적 효과가 기록되었다. 일반적으로, 멸균 주사가능한 제형을 통하여 혈청 IGF-1, 코티솔, 및 카프로모레린의 좀더 바람직한 프로파일이 유도되었음이 확인되었다.

0186] 실시예 10 - 고양이를 위한 카프로모레린이 포함된 식욕부진을 조절 화합물의 투약 섭생의 추가 개선

[0187] 그 다음, 추가적인 상기 카프로모레린 혈청 프로파일 및 IGF-1 반응을 확인하고, 카프로모레린을 포함하는 조성물을 이용한 치료가 체중 증가 및 음식 소비 증가를 결과하는지를 확인하기 위하여 상기 식욕부진을 조절 화합물 포함하는 카프로모레린을 이용하도록 의도된 제형을 더 개선시키기 위한 추가 실험이 실행되었다. 특히, 7일의 순응 기간 후 총 20마리의 고양이 (10마리의 거세된 수컷과 10 마리의 무손상 암컷)은 각 집단에 5마리씩 4 집단으로 무작위 분류되었다. 특히, 그룹 1은 체중 kg 당 4 mg/kg의 카프로모레린 투여 분량으로 일일 1회 제형 1(대응하는 도면에서 PRT2-81로 지칭됨, 하기에서 설명됨)을 제공받았으며; 그룹 2는 체중 kg 당 4 mg/kg의 카프로모레린 투여 분량으로 일일 1회 제형 2(대응하는 도면에서 New Form로 지칭됨, 하기에서 설명됨)을 제공받았으며; 그룹 3은 체중 kg 당 4 mg/kg의 카프로모레린 투여 분량으로 일일 1회 제형 1(대응하는 도면에서 PERT2-86으로 지칭됨, 하기에서 설명됨)을 제공받았으며; 그리고 그룹 4는 체중 kg 당 4 mg/kg의 카프로모레린 투여 분량으로 일일 1회 제형 1(대응하는 도면에서 PRT3-99I으로 지칭됨, 하기에서 설명됨)을 제공받았다.

제형 1 - PRT2-81	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	2.10
구연산	0.70
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	0.70
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.112
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.013
타우마틴 T200X	0.40
S 레바우디오시드 A	0.40
MagnaSweet +액체	0.50
에틸 바닐린	0.10
에탄올	0.25
네오소르브 소르비톨 70%	30.00
말티톨 용액 (리카신 80/55)	25.00
글리세린	20.00
Kollidon 90F (PVP)	1.5
정제수	q.s.

[0188]

제형 2 – New Form	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	3.10
구연산	0.70
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	0.70
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.045
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.005
타우마틴 T200X	0.60
MagnaSweet +액체	0.50
S 레바우디오시드 A	0.7
바닐린	0.20
네오소르브 소르비톨 70%	30.00
말티톨 용액 (리카신 80/55)	25.00
글리세롤 무수	20.00
Kollidon 90F (PVP)	1.5
정제수	q.s.

[0189]

제형 3 – PERT2-86	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	2.10
구연산	0.70
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	0.70
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.112
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.013
타우마틴 T200X	0.40
S 레바우디오시드 A	0.40
MagnaSweet +액체	0.50
에틸 바닐린	0.13
에탄올	0.30
네오소르브 소르비톨 70%	30.00
말티톨 용액 (리카신 80/55)	25.00
글리세롤 무수	20.50
Pluriol-E3350 (PEG)	7.5
정제수	q.s.

[0190]

제형 4- PRT3-99I	
성분	용적당 wt%
카프로모레린	3.10
구연산(무수)	0.70
구연산 나트륨	0.50
염화 나트륨	0.70
메틸 4-히드록시벤조에이트 염	0.045
프로필 4-히드록시벤조에이트 염	0.005
타우마틴 T200X	0.60
스테비아 추출물 레바우디오시드 A 99%	0.70
MagnaSweet +액체	0.50
바닐린	0.20
네오소르브 소르비톨 70%	30.30
말티톨 용액 (리카신 80/55)	25.00
글리세롤 무수	20.20
Kollidon 90F (PVP)	1.5
에탄올 (ABS)	0.50
정제수	q.s.

[0191]

[0192] 이들 실험에서, 1일차 내지 6일차를 통하여 모든 동물들의 입 구석으로 주사기를 통하여 카프로모레린의 적절한 제형이 경구 투여되었다. 6일차에 혈청내 카프로모레린 및 IGF-1를 측정하기 위하여 다중 시점에서 각 고양이로부터 혈액 시료를 채취하였다. 특히, 혈액 시료는 투여전 (0 분), 그리고 투여 후 30, 60, 90, 120, 240, 및 480 분에 취하였다. 더욱이, IGF-1는 0 분과 480 분에 측정되었고, 카프로모레린은 각 시점에서 측정되었다. 추가적으로, 1, 2, 3, 4, 및 5일차에, 투여분량 수용성 및 기호성 관찰이 실행되었다.

[0193]

도 79-82에서 요약된 바와 같이, 비록 고양이는 전반적으로 투여 과정을 싫어하는 것으로 보였지만, 임의의 제형에 대하여 유의적인 문제를 가지는 것으로 보이지는 않았다. 일반적으로, 어느 제형도 고양이에게 "잘" 받아들여지지는 않았지만; 그러나 대부분의 제형은 여전히 잘 수용되었고, 일부 고양이에서 예상된 임상적으로 부작용 (가령, 허를 낼름거리거나, 입/입술을 소리나게 치거나, 침을 흘림)이 관찰되었다. 전반적으로, 고양이는 유사한 수준으로 제형을 수용하였다.

[0194]

다음, 도 83 및 하기 표 4에 나타낸 것과 같이, 모든 고양이는 테스트 제형을 제공받은 결과로 체중이 증가되었다. 평균적으로 모든 집단은 체중이 2% 내지 4% 증가되었다.

표 4

그룹	-1일차 체중 (평균 \pm SD, kg)	6일차 체중 (평균 \pm SD, kg)	1일차과 비교하여 6일차 체중의 평균 증가
1 - PRT2-81	5.1 \pm 1.4	5.2 \pm 1.4	2.0%
2 - New Form	5.0 \pm 2.5	5.2 \pm 2.4	4.0%
3 - PERT2-86	5.0 \pm 1.6	5.2 \pm 1.6	4.0%
4 - PRT3-99I	4.9 \pm 2.1	5.0 \pm 2.0	2.0%

표 4: 체중 변화

[0195]

[0196] 도 84-86 및 하기 표 5에서 설명된 바와 같이, 고양이의 체중의 증가는 부분적으로 음식 소비의 증가로 인한 것 이었다. 특히, 실험 동안 -3 내지 -1일차의 적응 기간을 포함하여 모든 동물에서 음식 소비량이 산출되었다. 특히, 적응 기간 동안 모든 수컷 고양이의 일일 개별 음식 소비량은 19 내지 60 g이었으며, 모든 암컷 연구 고양 이의 일일 개별 소비량은 23 내지 50 g이었다. -1일차 체중에 근거하여 적응 평균 개별 일일 음식 소비량은 모든 수컷 연구 동물의 경우 3.6 내지 8.8 g/kg으로 산출되었으며, 모든 암컷 연구 동물의 경우 6.1 내지 14.0 g/kg이었다. 도 84-86에서 나타낸 것과 같이, 모든 연구 동물들에서 적응 기간과 투여후 기간을 비교하였을 때, 식욕의 증가가 관찰되었으며, 이는 평균 음식 소비량의 증가를 결과하였다. 유의적으로, 6일차에 다수의 채혈 시료로 인하여 음식 소비가 감소했다. 표 3에서 강조된 바와 같이, 각 상이한 제형은 음식 소비의 상당한 증가 를 유도하였다.

표 5

그룹	-3일차 내지 - 1일차 평균 (g)	1일차 내지 6일차 평균 (g)	차이 (g)	음식 섭취량 증가 비율
1 - PRT2-81	36.20	67.23	31.03	85.72
2 - New Form	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

표 5: 음식 섭취 증가

[0197]

[0198] 그 다음, 도 87에 나타낸 것과 같이, 고양이와 개 모두에서 기준 결과와 유사하게, 테스트 제형 각각은 테스트 동물들에서 투여 30 분이내에 카프로모레린 농도의 초기 정점을 유도하였다. 초기 정점 및 그 다음 8시간 과정 에 걸쳐 카프로모레린의 혈청 농도는 분석의 탐지 기준 이하의 수준으로 감소되었다. 흥미로운 것은 그룹 1의 동물은 평균적으로 상기 혈청 안에 카프로모레린 농도의 초기 정점이 더 높았지만, 투여 후 8시간에 상기 조성 물은 완전하게 제거되었다. 추가적으로, 도 88 및 하기 표 6에서 볼 수 있는 것과 같이, 4가지 테스트된 모든 제형은 IGF-1의 혈청 농도를 어느 수준까지 증가시켰다. 앞의 실험에서 논의된 바와 같이, 이러한 일일 증가는 6일차에 사실로 인하여 예상된 것과 같이 유의적이지 않을 수 있지만, 카프로모레린을 포함하는 조성물을 이용

한 치료 결과로 상기 동물에서 순환 IGF-1의 지속적인 양을 보유할 것으로 예상된다.

표 6

그룹	T=0 분에서	T=480 분에서	음식 섭취량
	혈청 IGF-1	혈청 IGF-1	증가 비율
	수준 (ng/mL)	수준 (ng/mL)	
1 - PRT2-81	714.0	859.1	20.3
2 - New Form	833.7	922.6	10.7
3 - PERT2-86	952.7	1023.9	7.5
4 - PRT3-99I	1047.6	1085.4	3.6

표 6: 6 일차에 혈청 IGF-1 수준의 증가 비율

[0199]

[0200] 실시예 11 - 고양이를 위한 카프로모레린을 포함하는 식욕부진을 조절 화합물의 투약 섭생의 추가 개선

[0201] 상기 식욕부진을 조절 조성물 (가령, 증가된 식욕과 균육량)과 연합된 긍정적인 효과를 지원하기 위하여 IGF-1과 코티솔 수준의 바람직한 프로파일을 제공하기 위하여 고양이를 위한 투여분량 일정을 결정하기 위하여, 추가적인 실험들이 실행되었다. 특히, 이 실험의 모든 고양이는 상기에서 논의된 실시예 10의 제형 4를 상이한 투여분량으로 제공받았다. 특히, 총 30마리의 고양이들은 각각 3마리 수컷과 암컷이 포함되는 5개 집단으로 분류되었다. 그룹 1은 일일 1회 플라시보 제형을 제공받았으며; 그룹 2는 제형 4를 1 mg/kg의 투여량으로 일일 1회 제공받았으며; 그룹 3은 제형 4를 2 mg/kg의 투여량으로 일일 1회 제공받았으며; 그룹 4는 제형 4를 3 mg/kg의 투여량으로 일일 1회 제공받았으며; 그리고 그룹 5는 제형 4를 4 mg/kg의 투여량으로 일일 1회 제공받았다. 모든 동물들은 구강으로 투여받았다.

[0202] 상기 실험은 7일간의 적응기간 후 진행되었는데, 적응기간은 이 실험과 연합된 사료 섭생에 고양이가 적응할 수 있도록 하기 위함이다. -7일차에서 시작하여, 300 g의 음식은 11:00 AM에서 시작되어 3:00 PM까지 대략 4시간 동안 상기 각 동물에게 공급되었다. 음식을 치운 후, 소비량을 측정하기 위하여 매일 음식의 무게가 측정되었다. 이들 실험에서, 1일차 내지 10일차를 통하여 모든 동물들의 입 구석으로 제형 4의 적절한 투여 분량이 경구 투여되었다. 1일차와 10일차에 혈청내 카프로모레린, IGF-1, 및/또는 코티솔을 측정하기 위하여 다중 시점에서 각 고양이로부터 혈액 시료를 채취하였다. 특히, 혈액 시료는 투여전 (0 분), 그리고 투여 후 30, 60, 90, 120, 240, 및 480 분에 취하였다. 상기 카프로모레린 조성물의 "씻겨나감(washout)"을 평가하기 위하여 12일차와 15일차에 혈액 시료가 또한 채취되었다. 더욱이, 개별 동물의 체중은 -7, -1, 5, 및 10일차에 측정되었다. 추가적으로, 제형 4의 적절한 투여분량은 -1일차에 수집된 체중 데이터에 근거하였다.

[0203] 도 93 및 표 7에 나타낸 것과 같이, 상기 식욕부진을 조절 조성물의 투여로 기준 양과 비교하였을 때 전반적일 일일 음식 소비량이 증가되었다. 특히, 기준 값은 -3 내지 -1 일차에 각 집단에서 소비된 음식을 평균하여 산출되었고, 1일차에서 10일차까지 연구 기간 평균이 산출되었다. 비록 연구동안 음식 소비는 전반적으로 증가되었지만, 상당한 양의 혈액 채취가 있었던 양일중 하루는 소비된 음식의 양이 약간 감소되었는데, 이는 채혈로 인하여 유도된 스트레스때문일 것 같다. 표 7에서 나타내고, 도 93에서 전반적으로 설명된 것과 같이, 상이한 투여분량의 제형 4를 이용한 치료에 의해 음식 소비가 증가되었다.

표 7

그룹	-3 내지 -1 일차(기준) (g)	1 내지 10 일차 (연구 기간) (g)	차이 (g)	기준과 비교하여 음식 소비량 변화 비율
1 - 플라시보	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

표 7: 음식 섭취 증가

[0204]

[0205] 다음, 도 94 및 하기 표 8에서 나타낸 것과 같이, 상기 식욕부진을 조절 조성물의 제형 4의 상이한 투여량을 이용한 치료는 고양이의 체중을 또한 전반적으로 증가시켰다. 추가적으로, 플라시보 제형을 제공받은 동물은 -1일 내지 10일차에서 체중의 임의의 변화가 없었다. 전반적으로 치료 결과로 인하여 모든 실험 집단의 고양이 체중은 증가되었고, 3 mg/kg 및 4 mg/kg 투여분량을 제공받은 동물은 플라시보 대조 동물들과 비교하여 체중의 유의적인 증가를 보였다.

표 8

그룹	평균 - 기준에서 10 일차까지 변화 (kg)	평균 - 기준에서 10 일차까지 변화 (%)
1 - 플라시보	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

표 8: 체중의 변화

[0206]

[0207] 도 95 및 96를 참고하면, 상기 식욕부진을 조절 조성물의 제형 4의 상이한 투여분량으로 치료하면 혈청내 카프로모레린 농도의 상응하는 증가를 결과하였다. 특히, 고양이에게 투여된 카프로모레린의 투여분량이 클수록 1일차와 10일차 모두에 투여 후 8시간 동안 혈청에서 탐지되는 카프로모레린의 농도가 더 크다. 더욱이, 카프로모레린의 농도는 1일차와 10일차 투여 후 8시간에 탐지불가능한 수준으로 복귀되기 때문에 동물 안에 카프로모레린 축적의 증거는 없었다.

[0208]

도 97-100 및 하기 표 9와 10에서 설명된 것과 같이, 상기 식욕부진을 조절 조성물의 제형 4의 상이한 투여분량으로 치료하면 고양이의 혈청내 IGF-1 수준의 초기 증가를 결과하였다. 우선, 도 97과 표 9에서 볼 수 있는 것과 같이, 1일차 투여 후, IGF-1의 혈청 수준은 실험 집단에서 투여 후 대략 120분에 상승되기 시작하였고, 투여 전 시점과 비교하였을 때 투여 후 480분에는 모두 더 높았다. 더욱이, 도 98 및 표 10에서 볼 수 있는 바와 같이, 10일차까지 비-플라시보 제형을 제공받은 동물들은 모두 동일한 시간대에서 혈청내 IGF-1 농도가 지속적으로 증가됨을 보여주었다. 연일 다중 또는 일일 2회 투여분량의 카프로모레린-포함 조성물을 제공받은 후 IGF-1의 지속적 증가는 앞서 논의된 실시예와 일관된다. 전반적으로, 데이터를 검토한 것에 근거하면, 그룹 4 (3 mg/kg)의 동물이 연구 기간 동안 IGF-1의 최대로 높은 지속적인 증가를 나타내었다. 특히, 표 10에서 볼 수 있는 것과 같이, 투여전 시점과 비교하여 480분 시점에서 그룹 4의 IGF-1의 증가는 앞선 24 시간에 걸쳐 IGF-1이

상당히 높은 수준으로 지속되었기 때문에 실질적으로 음성이었다. 더욱이, 도 99 및 100에서 나타낸 것과 같이, 치료를 중단 후 2일 (12일차 - 도 99), 상기 혈청 IGF-1 수준은 감소되기 시작하였고, 치료 후 5일까지 (15 일차 - 도 100), 상기 혈청 IGF-1 수준은 기준 수준으로 복귀되었다.

표 9

그룹	투여전 수준(0 분)과 비교하여 480 분에 IGF-1 의 증가 비율
1 - 플라시보	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

표 9: IGF-1 혈청 농도: 1 일차

[0209]

표 10

그룹	투여전 수준(0 분)과 비교하여 480 분에 IGF-1 의 증가 비율
1 - 플라시보	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

표 10: IGF-1 혈청 농도: 10 일차

[0210]

도 101 및 102에서 나타낸 것과 같이, 상기 식욕부진을 조절 조성물의 제형 4의 상이한 투여분량으로 치료하면 고양이의 혈청내 코티솔 수준의 초기 증가를 결과하였다. 특히, 도 101에서 볼 수 있는 것과 같이, 1일차에 실험 집단의 각 동물들은 혈청 코티솔 농도의 초기 증가를 보여주었으며, 투여 후 480 분까지 기준 수준으로 결국 복귀되었다. 더욱이, 실험 집단에서 1일차에 볼 수 있었던 이러한 증가는 10일차에 경감되었다. 특히, 도 102에서 볼 수 있는 것과 같이, 1일차에 탐지되었던 혈청 농도의 정점과 비교하여 혈청 코티솔 농도의 증가는 없어졌고, 이는 상기에서 논의된 다른 실시예들과 일치된다. 추가적으로, 도 103 및 104에서 볼 수 있는 것과 같이, 실험 기간 이후 12 및 15일 차에는 실험 동물 또는 대조군 동물에서 탐지된 혈청 코티솔 농도의 지속적인 증가는 없었다.

[0213]

실시예 12 - Cat 프로브 제형 연구 및 약동학 분석

[0214]

개와 고양이에서 실행된 다른 약동학 분석의 일부와 유사하게, 식욕 촉진을 하기 위하여 순환되고, 고양이에서 상기 카프로모레린 약동학 프로파일을 개선시키기 위한 충분한 약물을 허용하는 카프로모레린 제형을 평가하기

위하여 고양이에서 추가 약동학 연구가 실행되었다. 간략하게 설명하자면, 12 마리의 고양이는 그룹 1 (6마리의 고양이)과 그룹 2 (6마리의 고양이)로 무작위로 분류되었다. 그룹 1은 멸균수에 용해된 0.75 mg/kg의 카프로모레린이 포함된 제형을 제공받았으며, 그룹 2는 구강 위관영양을 통하여 앞서 테스트된 제형을 제공받았다. 모든 고양이에서 매일 음식 소비량이 측정되었다. 특히, 동물들에게 대략적으로 11:00 AM에 사료가 제공되었으며, 대략적으로 3:00 PM에 사료를 치웠다. 사료를 치울 때, 소비된 양이 산출되었다. 초기 문제로써, 관찰된 음식 소비는 음식 소비에 임의의 유의적인 증가를 나타내지 않았지만 (데이터 없음), 그러나 치료 섭생의 기간은 전통적인 치료 섭생보다는 더 짧다.

[0215] 우선, 고양이에게 실험 조건 및 제공되는 사료에 적응할 수 있도록 7일간의 순응기간에 제공되었다. 순응 기간 이후 0일차 시점에서 그룹 1의 모든 동물은 0.75 mg/kg의 카프로모레린 투여분량이 포함된 상기 조성물을 정맥 내 주사로 제공받았다. 0일차 시점에서 그룹 2의 동물은 3 mg/kg의 카프로모레린 투여분량으로 위관 영양을 통하여 제형을 구강 투여받았다. 0일차 시점에서 0 분(투여전) 그리고 투여후 5 분, 10 분, 30 분, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 및 12h에 그룹 1의 동물들로부터 혈청 시료를 채취하였고, 0일차 시점에서 0 분(투여전) 그리고 투여후 5 분, 30 분, 45 분, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 그리고 12h에 그룹 2의 동물들로부터 혈청 시료를 채취하였다. 그다음, 1일차에 그룹 2의 동물은 기호성 및 수용성을 평가하기 위하여 1mg/kg의 투여분량에서 테스트 제형의 제 2 투여를 제공받았는데, 이 제형의 전반적인 수용성 및 기호성이 드러났다 (데이터 보여줌).

[0216] 도 105 및 106을 참고하면, 카프로모레린의 농도의 혈청 프로파일은 그룹 1과 2 사이에 차이가 있었다. 특히, 기대한 바와 같이, 그룹 1의 동물들의 혈청 농도는 그룹 2와 비교하였을 때 훨씬 빨리 증가하고, 훨씬 더 높은 수준에 도달되었다. 특히, 상기 카프로모레린 조성물을 구강 투여로 제공받은 그룹 2 동물들은 투여 후 대략 2 시간 시점에 대략 150 ng/mL의 혈청 농도의 작은 정점을 경험하였다. 역으로, 상기 조성물을 정맥 주사로 제공 받은 그룹 1의 동물들은 투여 후 5분 시점에 더 큰 정점 (대략 625 ng/mL)을 경험하였다. 도 107을 참고하면, 그룹 1의 동물들은 또한 그룹 2의 동물과 비교하였을 때 혈청내 IGF-1 수준도 훨씬 더 많이 증가된 것을 경험하였다.

[0217] 카프로모레린 및 IGF-1의 전술한 혈장 수준을 테스트하는 것에 추가적으로, 추가적인 약동학 분석이 또한 완료되었다. 특히, 그룹 1의 동물들에서 카프로모레린의 혈장 프로파일은 이중상(biphasic)이었는데, 분포 및 배출 요소를 모두 포함하였다. 더욱이, 이 분석에서 그룹 1의 동물들에서 카프로모레린의 배출은 신속하였고 (대략적으로 30 mL/min/kg), 이는 고양이의 간 혈류와 실질적으로 유사한 것으로 나타났다. 상대적으로 신속한 배출율의 결과로 구강 생물이용성은 고양이에서 전반적으로 낮고 가변적일 수 있다고 제안된다. 추가적으로, 약동학 데이터에서 고양이에서 카프로모레린의 최종 반감기가 약 0.9 시간이라고 또한 제시된다. 그룹 1의 동물들에 대한 전반적인 약동학 데이터는 도 108에서 설명된다.

[0218] 그룹 2 동물들의 혈장 프로파일은 흡수 단계, T_{max} 에서 정체기(plateau) 또는 이중 정점 그리고 신속한 종말 단계로 구성된다. 특히, 그룹 2의 동물들에 대한 전반적인 약동학 데이터는 도 109에서 설명된다. 예를 들면, 평균 C_{max} 는 148.9 ng/mL이었으며, 2 시간 시점에서 발생되었다. 프로파일의 정체기 또는 이중 정점은 장간 (enterohepatic) 재순환으로 인한 것일 수 있으며, 이는 약물-접합 복합체로써 담즙에서 약물이 제거될 때 발생되며, 이때 상기 복합체는 약물이 재흡수되는 말단 장관에서 분해된다. 정체기 또는 이중 정점은 장관내 상이한 지점들에서 흡수되기 때문일 수도 있다. 추가적으로, 평균-종말 반감기는 1.04 시간이었다.

0220] 실시예 13 - 고양이-면역절충된(Compromised) 신장 연구

[0221] 다수의 의견을 평가하기 위하여 다음의 연구가 착수되었다. 첫째로, 다음의 실험은 카프로모레린의 제형이 정맥 내로 또는 피하로 투여될 때 면역절충된 신장 기능을 가진 고양이의 식욕을 촉진시킬 수 있는지를 판단하기 위하여 실행되었다. 둘째로, 다음의 실험은 면역절충된 신장 기능을 가진 고양이의 혈청내 카프로모레린의 약동학 프로파일을 평가하기 위하여 실행되었다. 끝으로, 다음의 실험은 피하로 투여 치료 후 14일 이후 혈청내 카프로모레린이 측정되는지를 판단하기 위하여 실행되었다.

[0222] 다음 연구를 위하여 면역절충된 신장 기능을 가진 16마리의 고양이들이 길들여졌다. 그룹 1 (n=6)에 배당된 동물들에게는 실험 0일차에 0.75 mg/kg의 투여분량으로 카프로모레린 제형 (가령, 멸균수내 카프로모레린)을 정맥 내 투여로 제공받았다. 그룹 2 (n=6)에 배당된 동물에게는 2 mg/kg의 투여분량으로 카프로모레린 제형 (2.1% w/v 카프로모레린, 1% w/v 벤질 알코올, 그리고 구연산염 완충액)을 14일간 매일 피하로 제공받았다. 그룹 3 (n=4)에 배당된 동물은 치료를 받지 않은 대조군으로 이용되었다. 연구 기간 동안 그룹 1 동물들로부터 0 시점

(투여전)과 투여 후 5 분, 10 분, 30 분, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 그리고 12h에 혈액 시료를 취하였다. 0일차 시점에서 그룹 2 동물들로부터 0 시점(투여전)과 투여 후 15 분, 30 분, 45분, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 그리고 12h에 혈액 시료를 취하였고, 13일차 시점에서 그룹 2 동물들로부터 0 시점, 30 분, 1h, 2h, 4h, 그리고 8h에 혈액 시료를 취하였다. 추가적으로, 연구 -7, -1, 및 13 일차 (그룹 2 및 3의 경우만)에 체중이 측정되었다. 식시 소비 또한 그룹 2와 3에서만 연구 -7일부터 13일차까지 또한 관찰되었다.

[0223] 도 110을 참고하면, 연구 과정을 통하여 그룹 2와 3의 동물 체중에서 유의적인 차이가 없는 것으로 밝혀졌다. 특히, 연구 기간 동안 그룹 2와 3의 동물들은 체중을 줄였는데, 이는 그룹 2 동물의 체중 감소는 치료때문이 아닌 것으로 제시된다. 유사하게, 도 111에서 나타낸 것과 같이, 그룹 2의 동물들이 소비한 음식의 미가공 평균이 그룹 3의 동물들이 소비한 음식의 양의 평균보다 더 많았지만, 그룹 2와 3의 동물들간에 소비된 음식의 유의적인 차이는 없다.

[0224] 도 112를 참고하면, 그룹 1과 2의 동물에게 상기 카프로모레린 조성물을 투여한 후, 카프로모레린의 혈청 농도의 초기 증가가 바로 보였다. 특히, 상기 조성물을 정맥 투여로 제공받은 그룹 1의 동물들에게서 혈청내 카프로모레린의 농도는 투여 후 약 5 분에 처음 정점을 이루었으며 (약 397 ng/mL) 그다음 투여 후 약 8시간 시점까지 점진적으로 기준치로 복귀되었다. 유사하게, 0일차 시점에서, 상기 조성물을 피하 주사로 제공받은 그룹 2의 동물들에서 혈청내 카프로모레린의 농도는 투여 후 약 15 분에 처음 정점을 이루었으며 (약 833 ng/mL) 그다음 투여 후 약 8시간 시점까지 점진적으로 기준치로 복귀되었다. 더욱이, 도 113에서 볼 수 있는 것과 같이, 연구 13 일차 (가령, 13회 투여를 받은 후), 그룹 2의 동물에서 혈청내 카프로모레린의 농도는 투여 후 약 30 분에 처음 정점을 이루었으며 (약 950 ng/mL) 그 다음 투여 후 약 8시간 시점까지 점진적으로 기준치로 복귀되었다. 이와 같이, 치료 14일 후 동물의 혈청에서 카프로모레린은 측정되지 않은 것으로 보이는데, 그 이유는 그룹 2의 동물들에서 카프로모레린의 수준은 13일차 투여후 0시점과 8시간 시점에서 기저수준이었기 때문이다.

[0225] 도 114 및 115를 참고하면, 상기 그룹 1 및 2의 동물들은 모두 카프로모레린을 이용한 치료 결과로 혈청의 IGF-1 농도가 증가되었다. 특히, 0일차 투여후 8시간 시점 이후, 상기 그룹 1의 동물들의 IGF-1이 증가되었고 (도 114), 이는 그룹 2 동물들의 0일차와 13일차에서 또한 볼 수 있었다 (도 115).

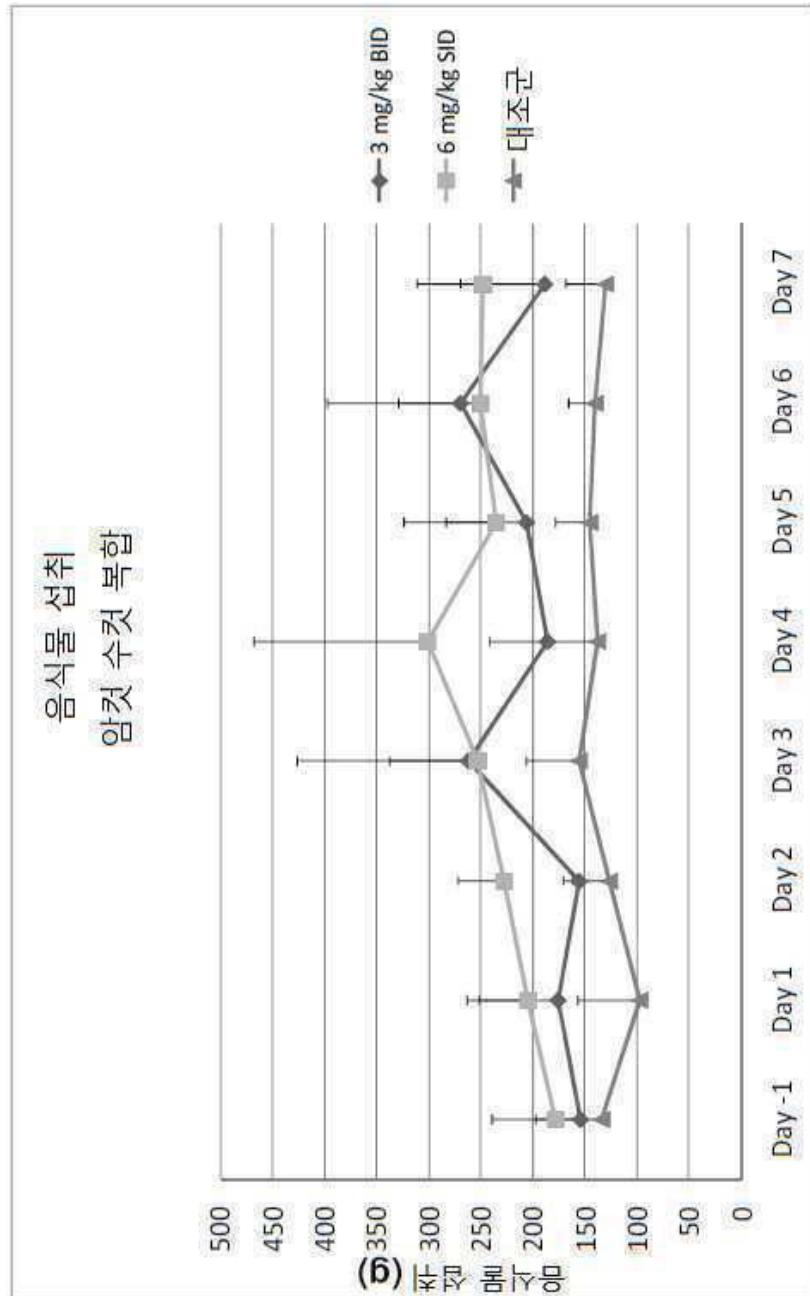
[0226] 더욱이, 추가적인 약동학 분석은 그룹 1 및 2 동물들의 혈청 시료에서 추가 약동한 분석이 또한 실행되었다. 도 116 및 117을 참고하면, 그룹 1의 동물들에서 카프로모레린의 약동학은 몇몇 테스트 동물에서 신속한 배출(20 mL/min/kg)에 대하여 이미 관찰된 것과 유사하였다. 더욱이, 상기 카프로모레린의 종말 반감기는 0.67 내지 0.9 시간으로 추정되었다. 이 모든 것과 함께, 약동학은 정맥내 주사를 통하여 투여한 것에 대하여 신장-면역절충되지 않은 고양이에 실질적으로 유사하다.

[0227] 도 116 및 118을 참고하면, 피하로 투여된 카프로모레린의 약동학 또한 측정되었다. 특히, 기하학적 Cmax는 893 ng/mL이었고, 0.42 시간 시점에 관찰되었다. 추가적으로, 흡수된 투여분량에 대한 평균 분획은 곡선아래 평균 면적(AUC)/투그룹 2의 동물의 투여분량으로 나누어 결정되었으며, 이는 AUC를 그룹 1의 투여 분량으로 나눈 것이다. 이 경우, 흡수된 투여분량의 평균 분획 (F)는 1.37이다. 평균 흡수 시간은 신속하였고 (0.4 hr), 피하 투여를 통하여 카르로모레린의 신속한 흡수를 암시하며, 이는 구강 투여 흡수보다 더 빠다. 이와 함께, 이 약동학 데이터는 고양이에게 피하 투여된 카프로모레린 또한 잘 흡수됨을 암시한다.

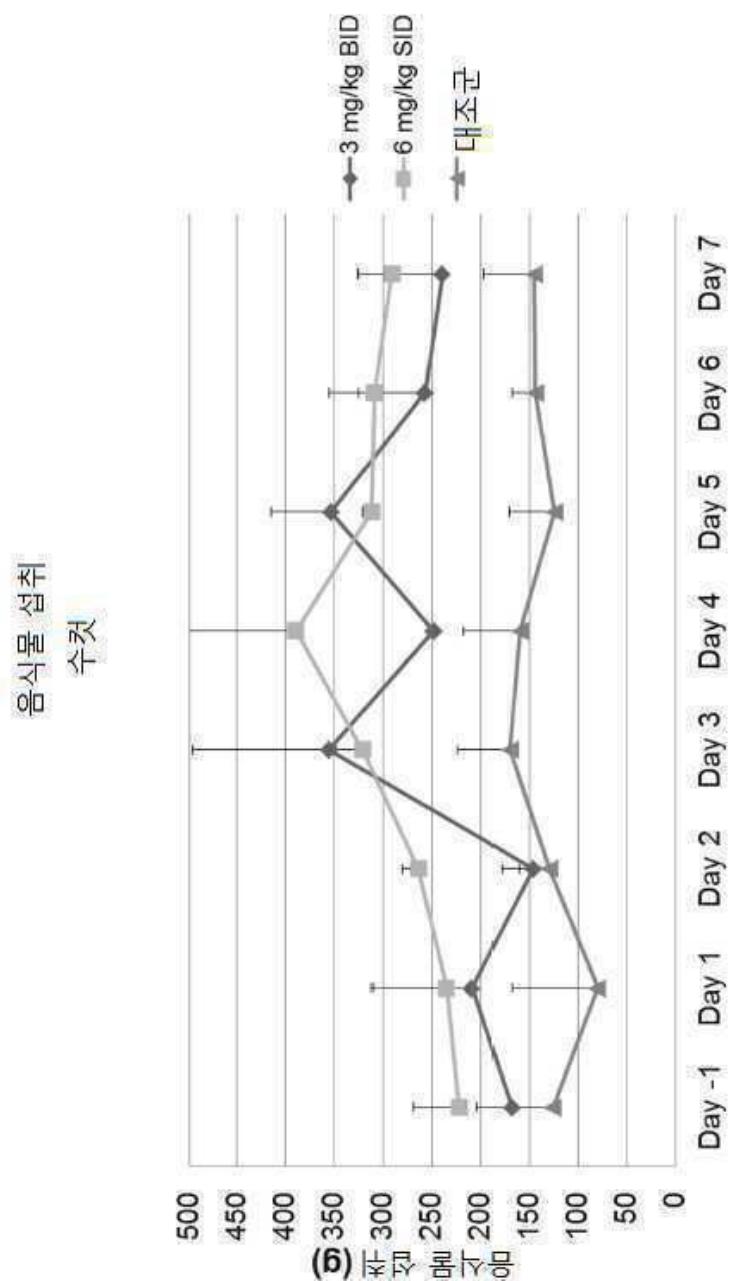
[0228] 본원 명세서에서 공개된 모든 조성물 및 방법들은 본 명세서에 따라 과도한 실험없이 만들어지고, 실행될 수 있다. 본 발명의 상기 조성물 및 방법은 바람직한 구체예들을 통하여 설명되었지만, 본 발명의 개념, 사상 및 범위를 벗어나지 않고 상기 조성물 및 방법 또는 본 명세서에서 설명된 방법의 단계 또는 단계의 순서에 변화가 적용될 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다. 더욱 구체적으로, 본 명세서에서 설명된 물질들을 대신하여 화학적으로 그리고 생리학적으로 관련된 특정 물질이 대체될 수 있지만, 동일한 또는 유사한 결과를 얻을 수 있다는 것 또한 자명할 것이다. 당업자에게 자명한 이러한 유사한 치환 및 변형은 다음의 청구범위에서 한정된 본 발명의 사상, 범위 및 개념 이내에 있는 것으로 간주된다.

도면

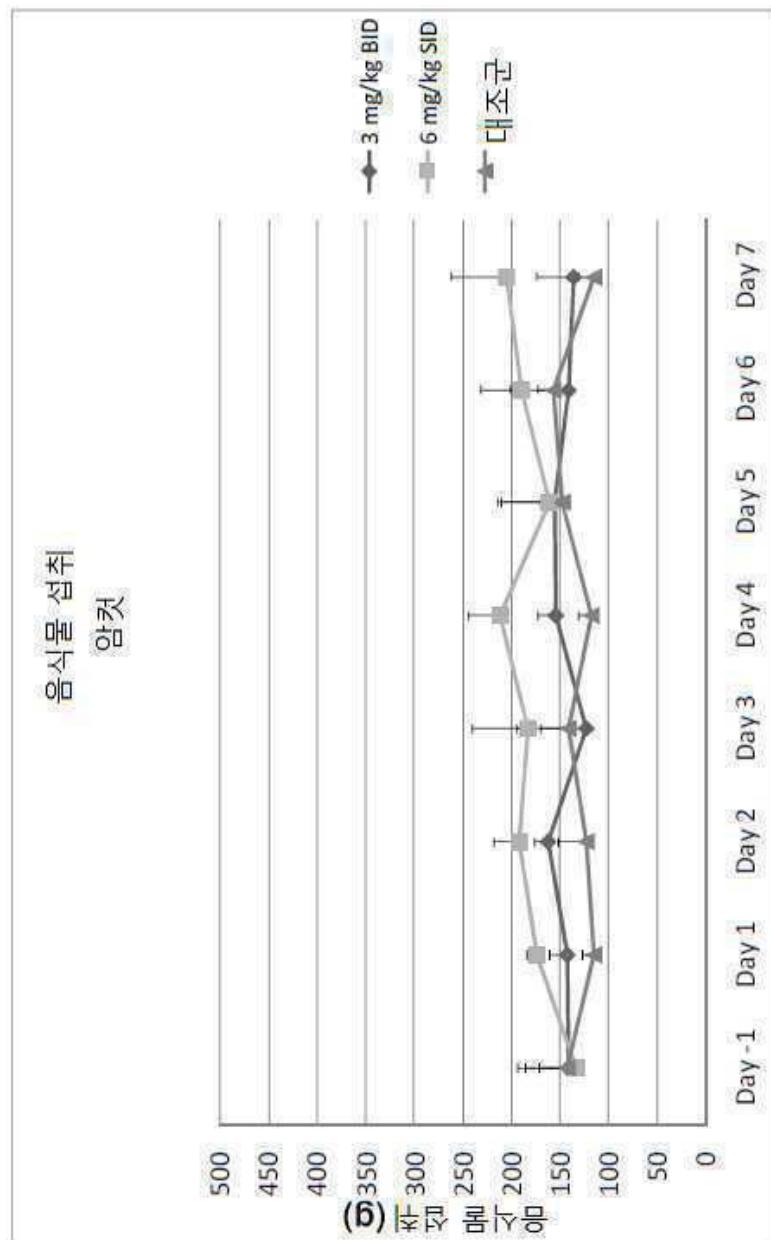
도면1



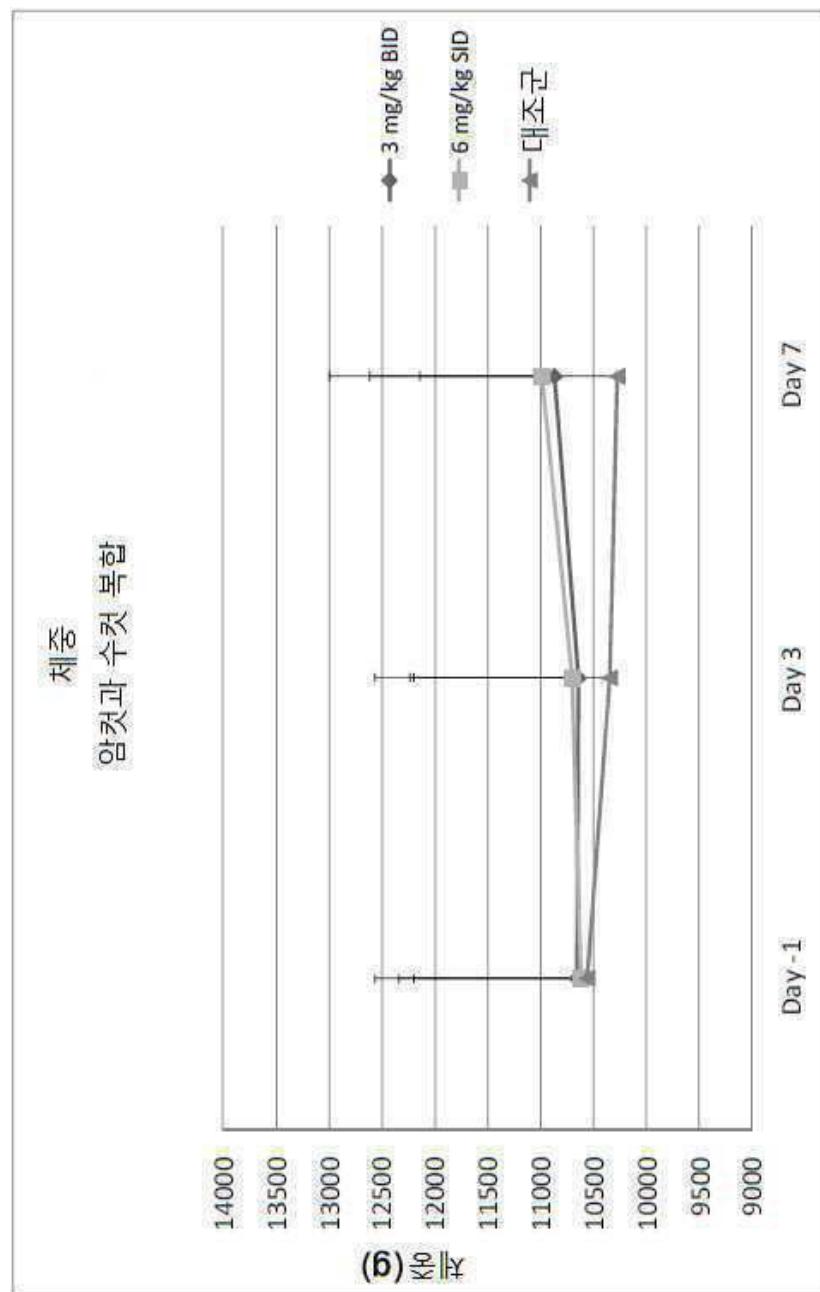
도면2



도면3

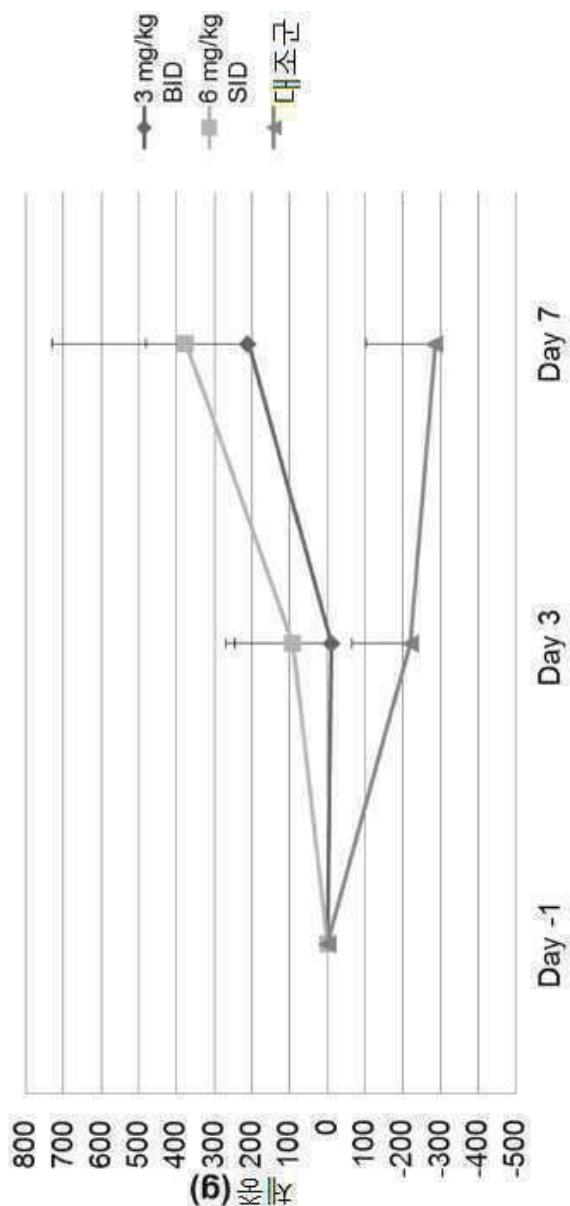


도면4

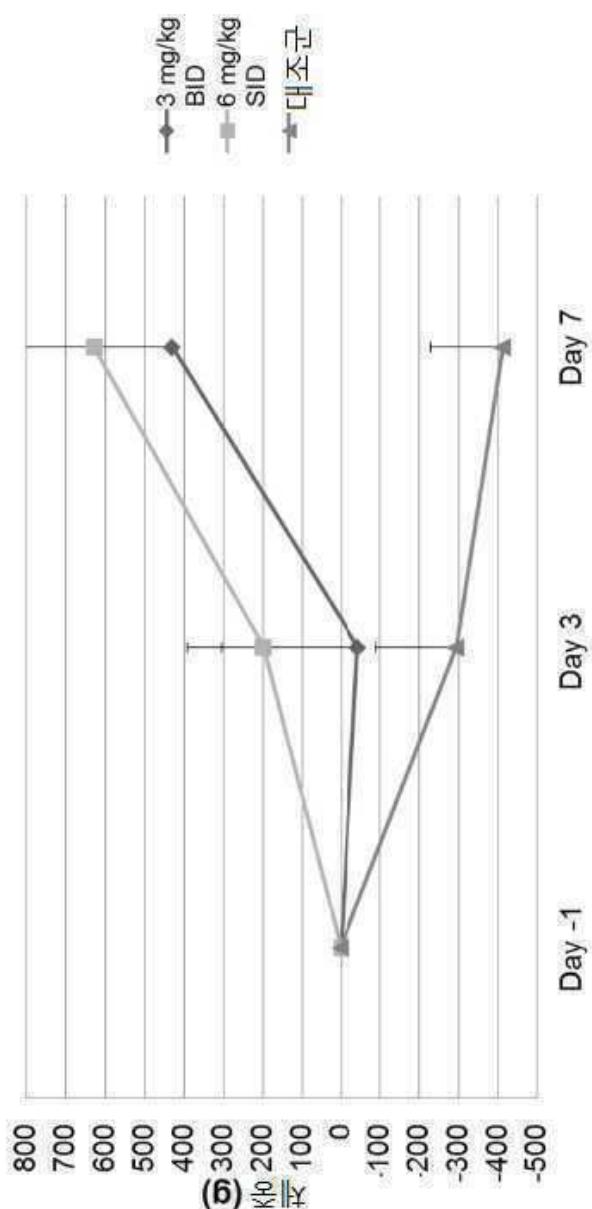


도면5

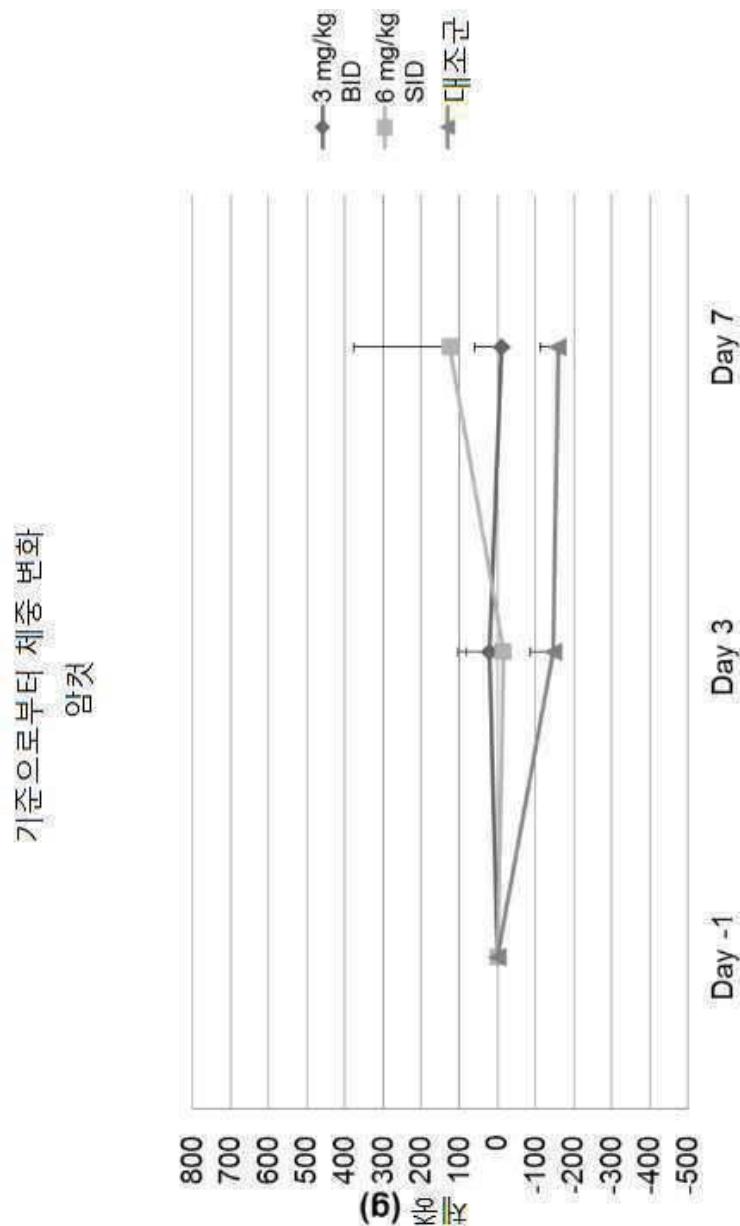
기준으로부터 체중 변화
암컷과 수컷 복합



도면6

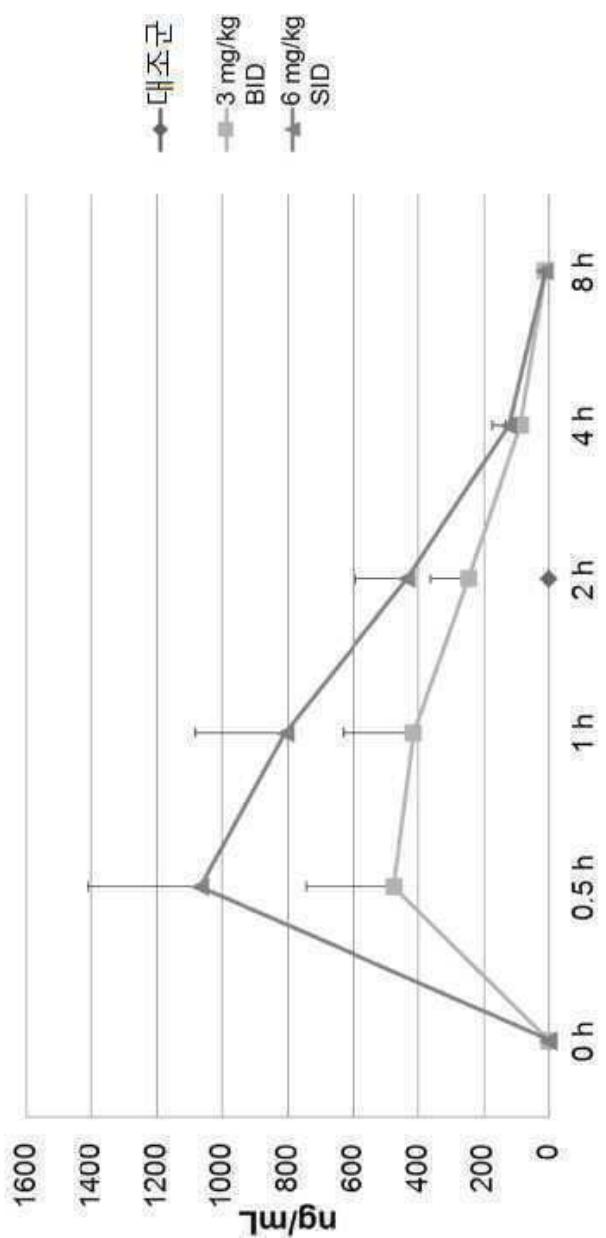
기준으로부터 체중 변화
수컷

도면7



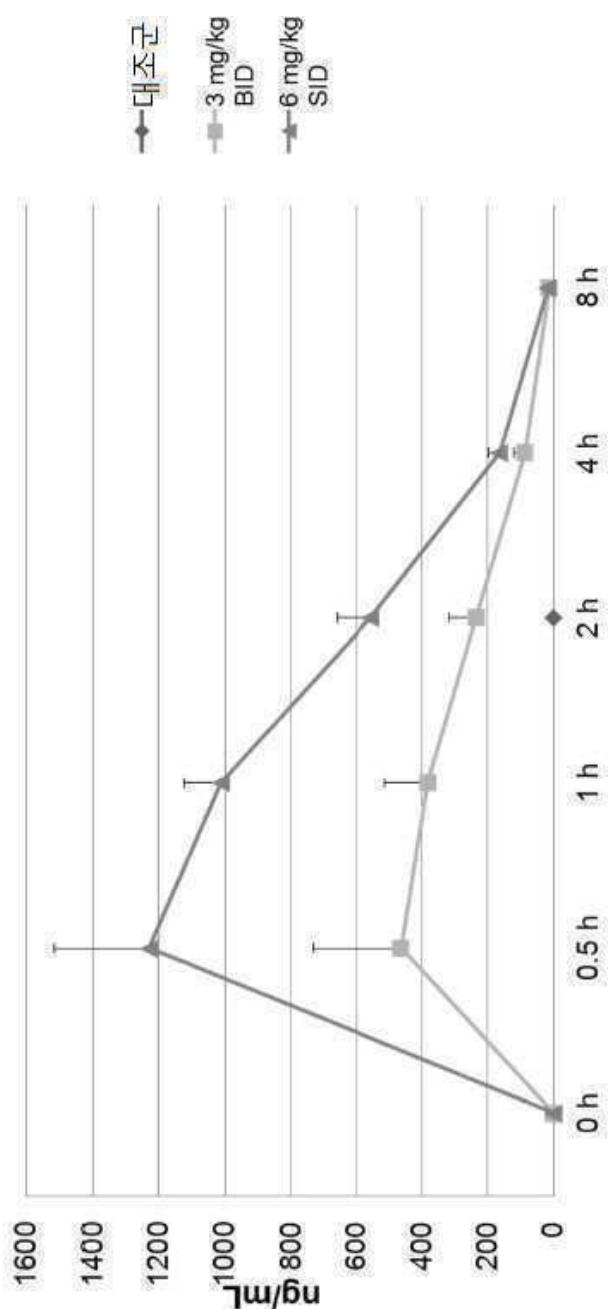
도면8

1x/2x 일일 투여분량 - 카프로모레린 - 혈청 수준
1일차와 7일차 복합 - 암컷 + 수컷

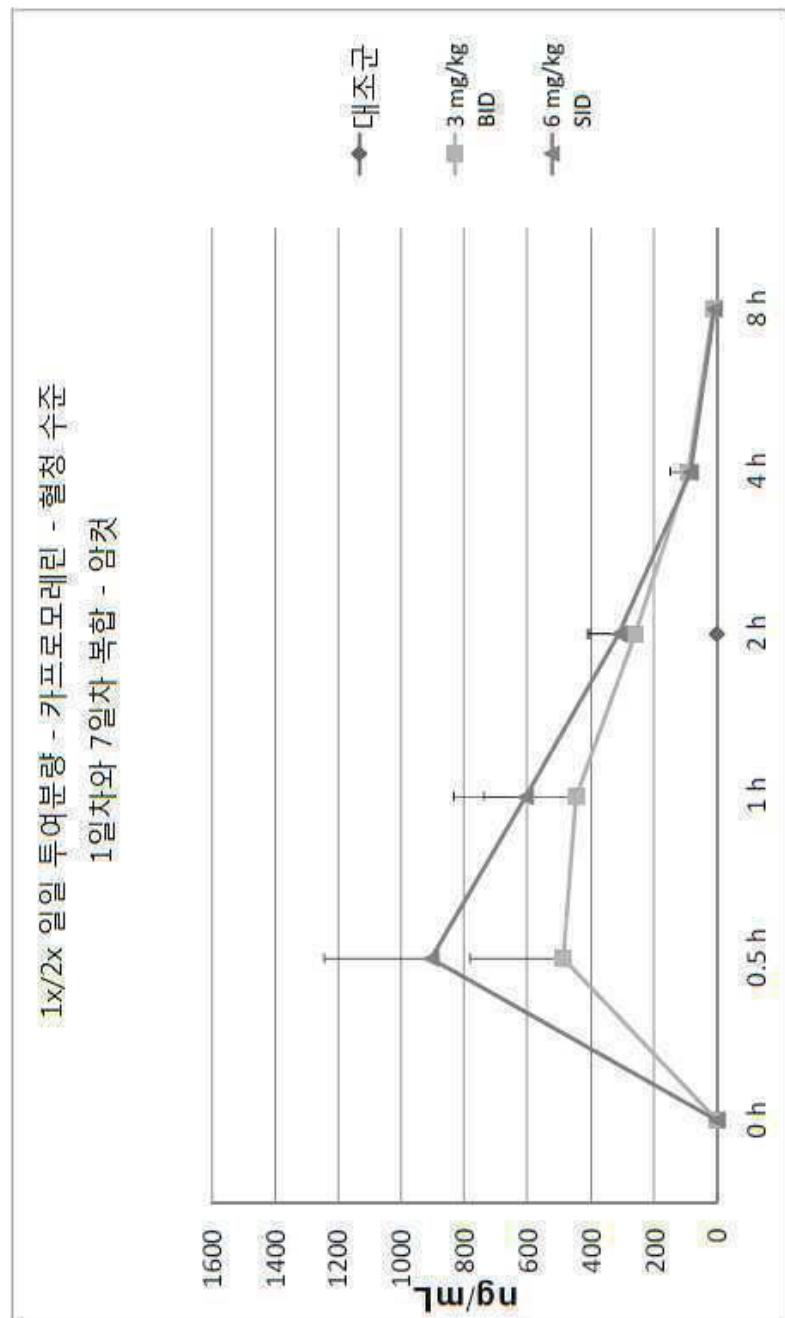


도면9

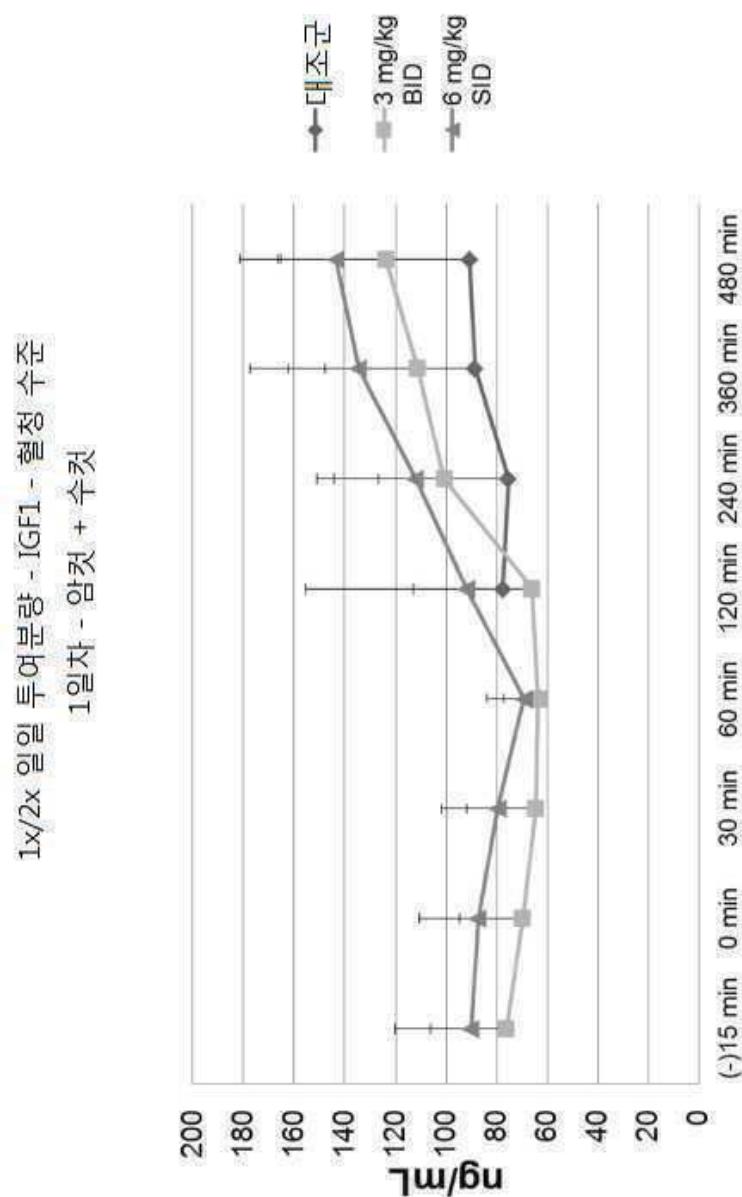
1x/2x 일일 투여분량 - 카프로모레린 - 혈청 수준
1일차와 7일차 복합 - 수컷



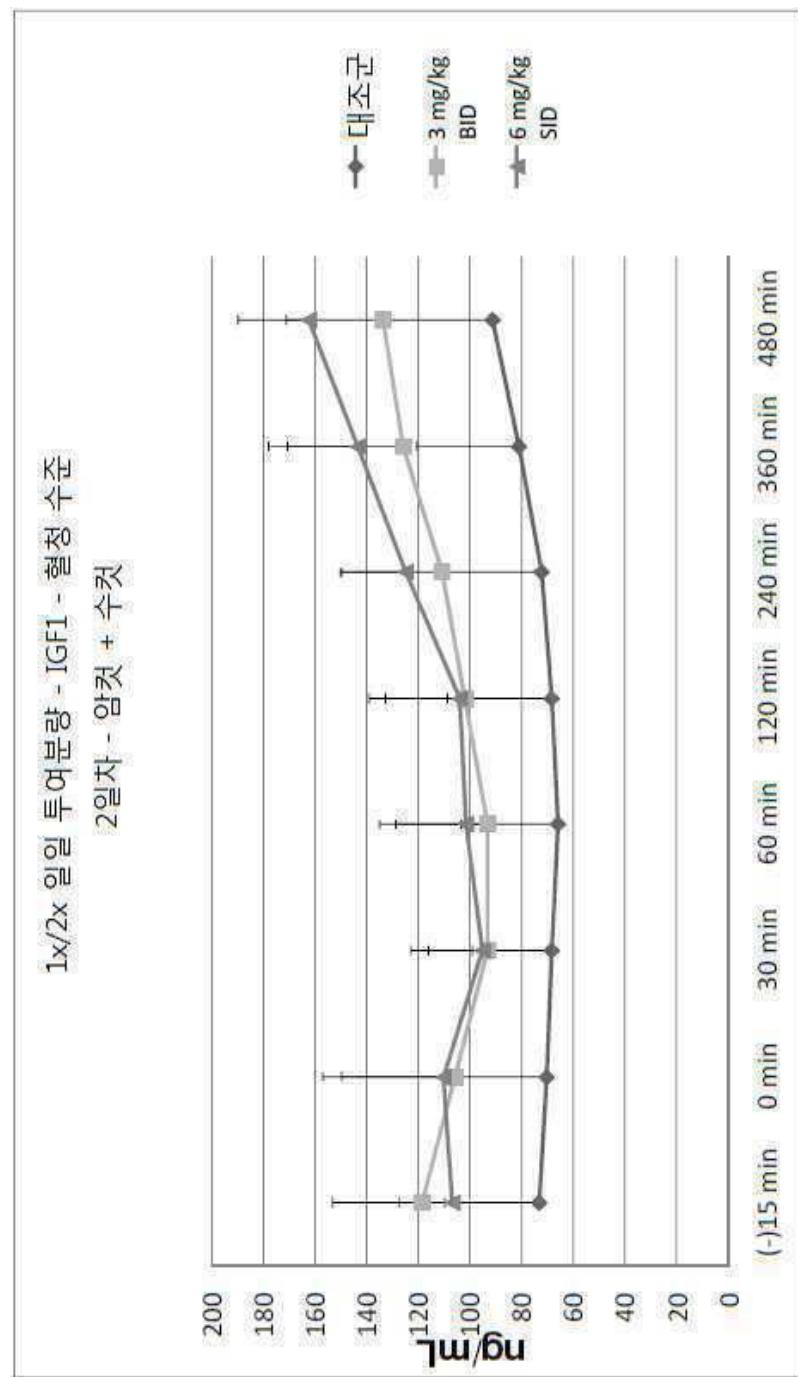
도면10



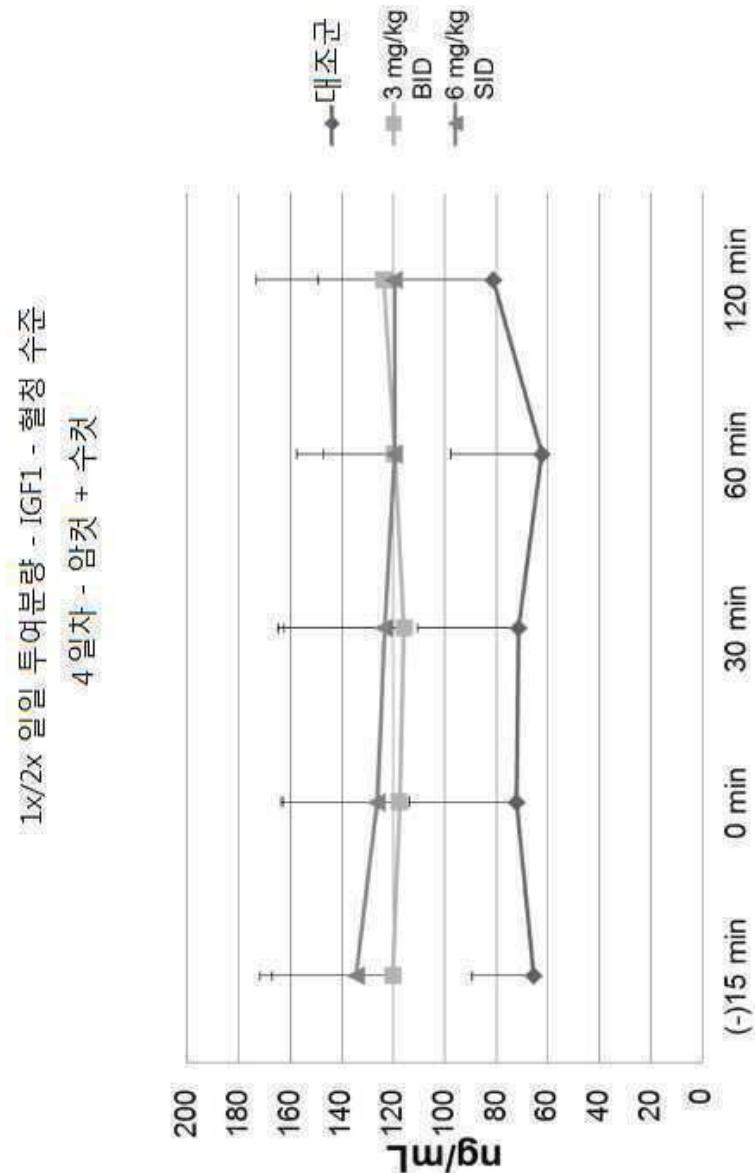
도면11



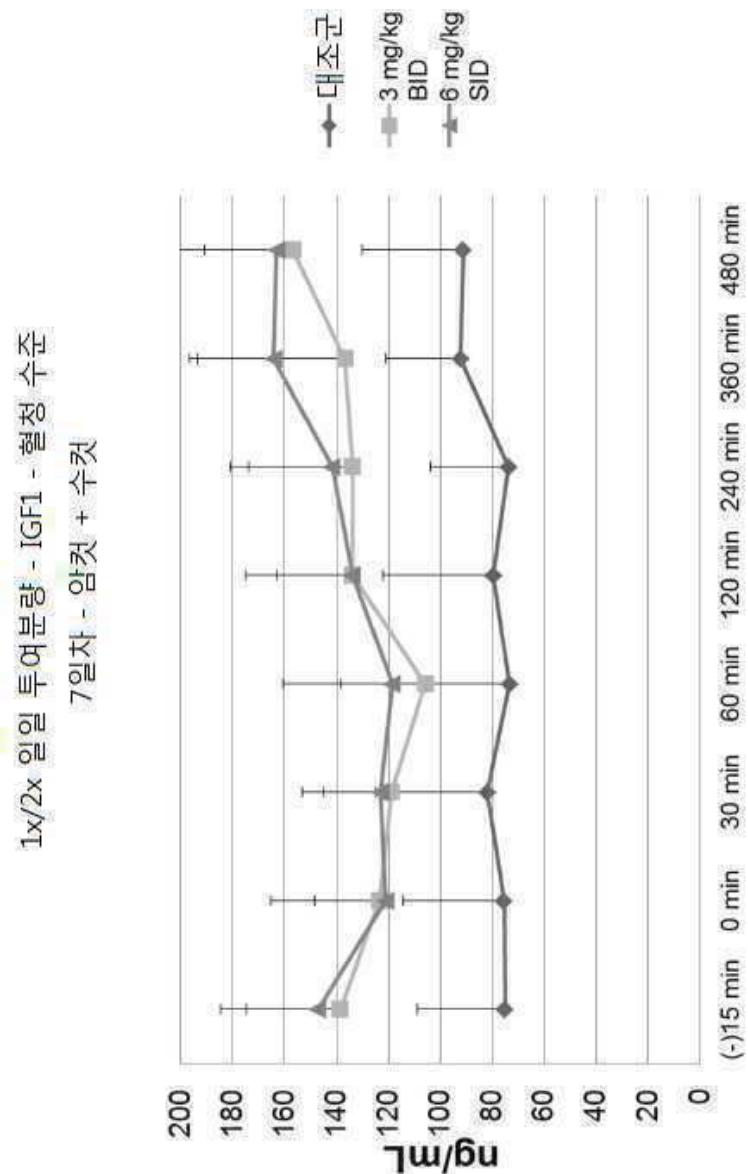
도면12



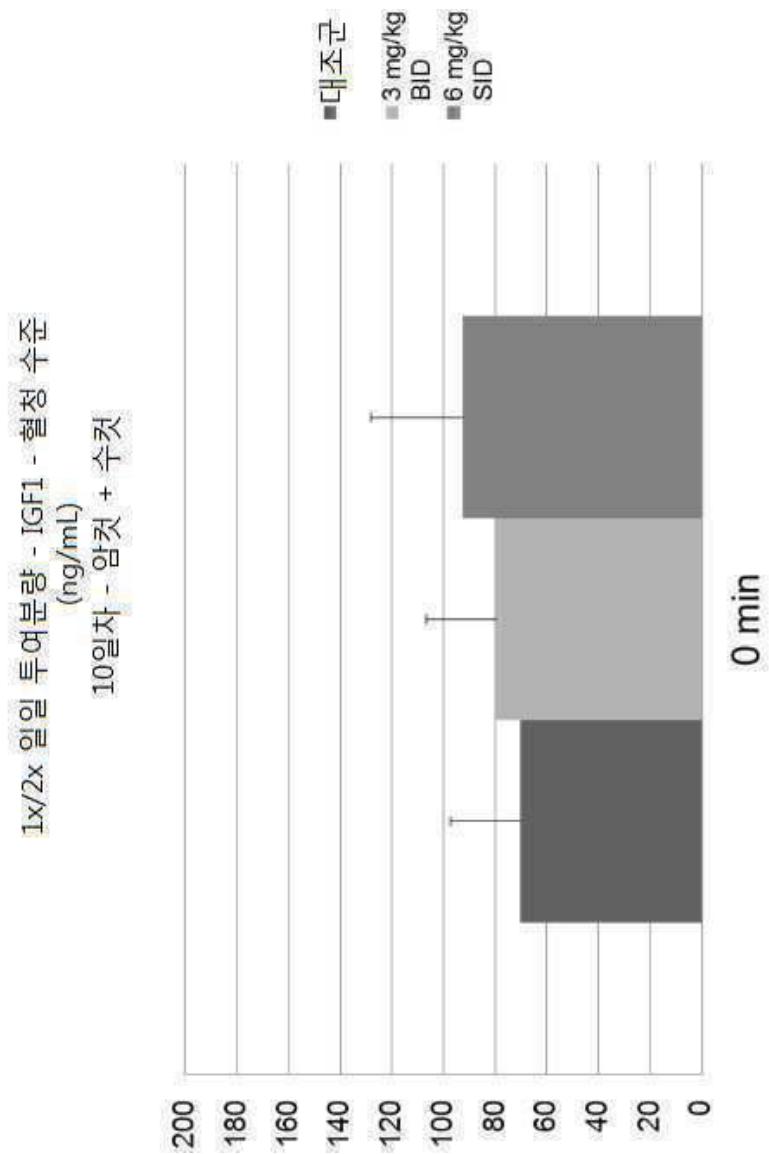
도면13



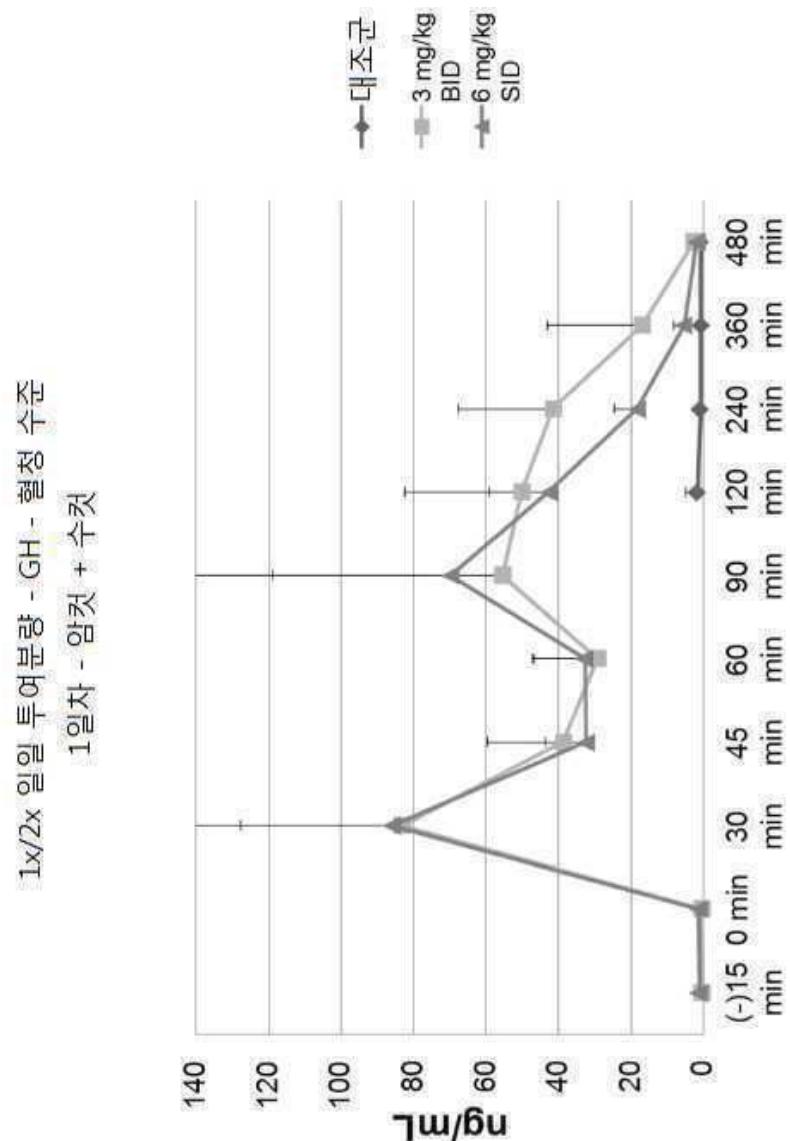
도면14



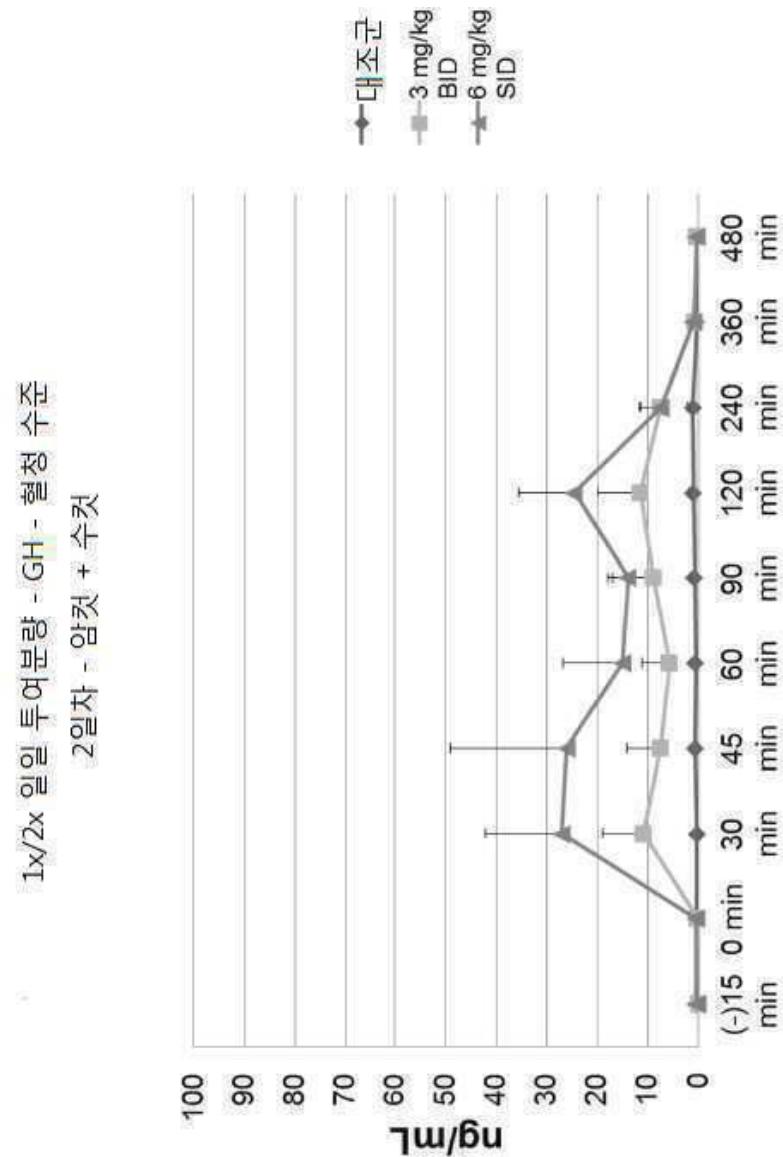
도면15



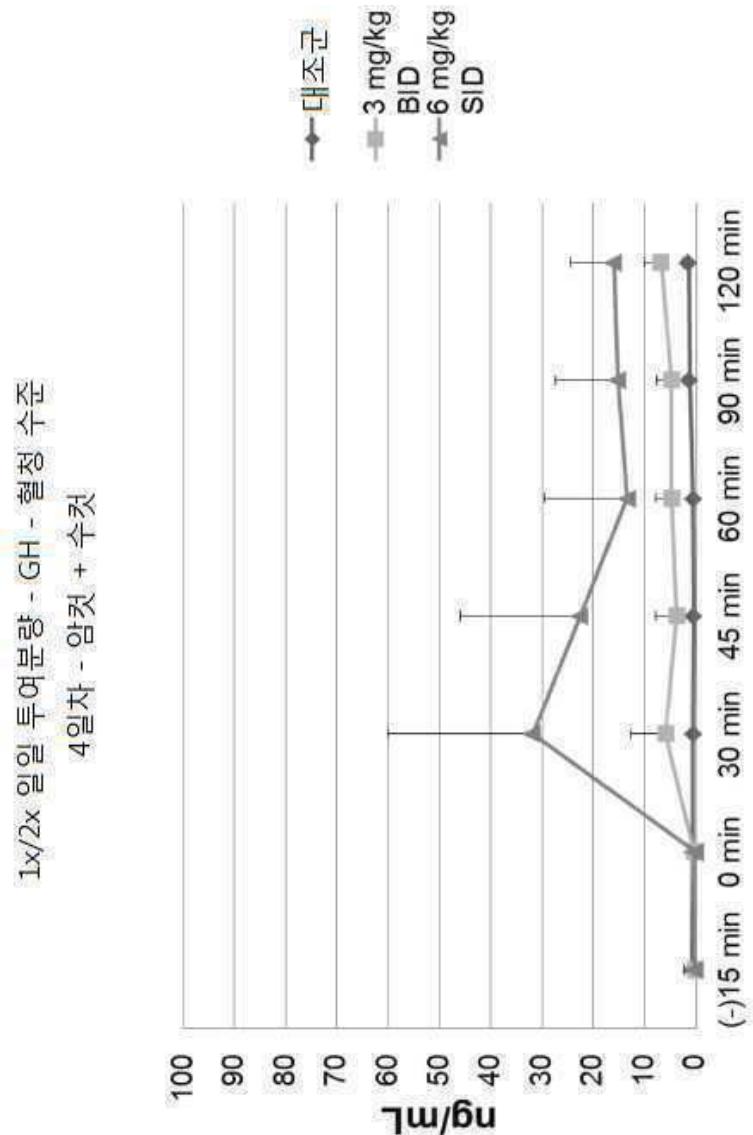
도면16



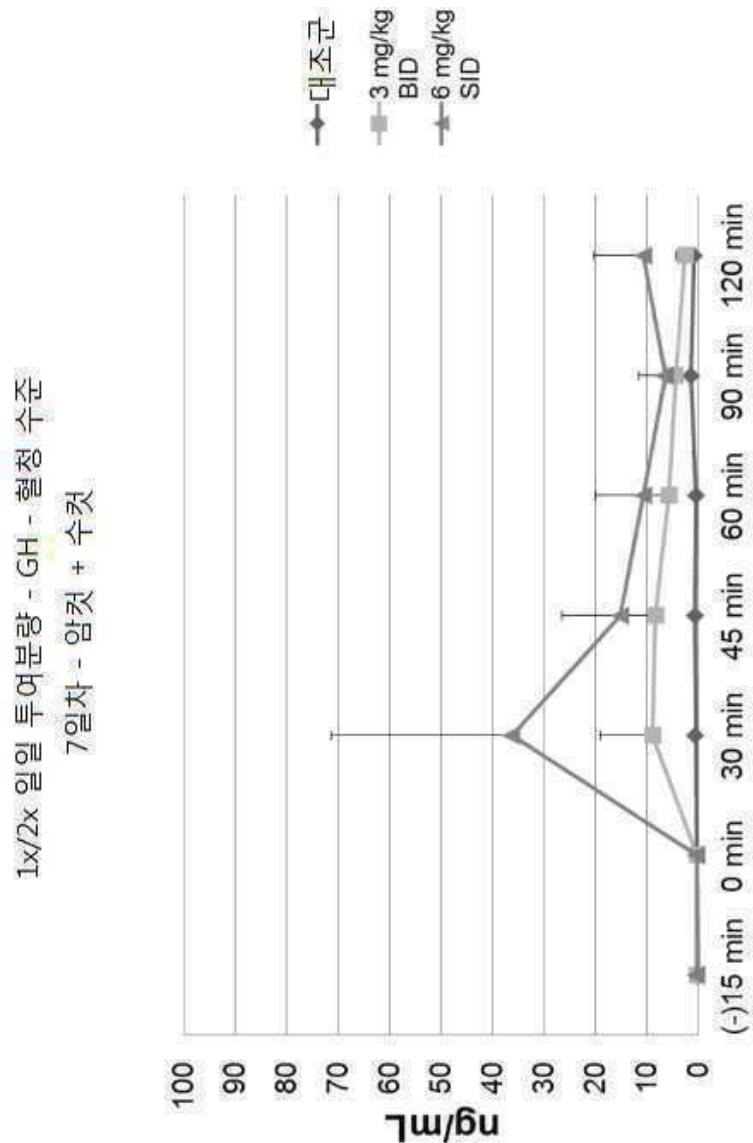
도면17



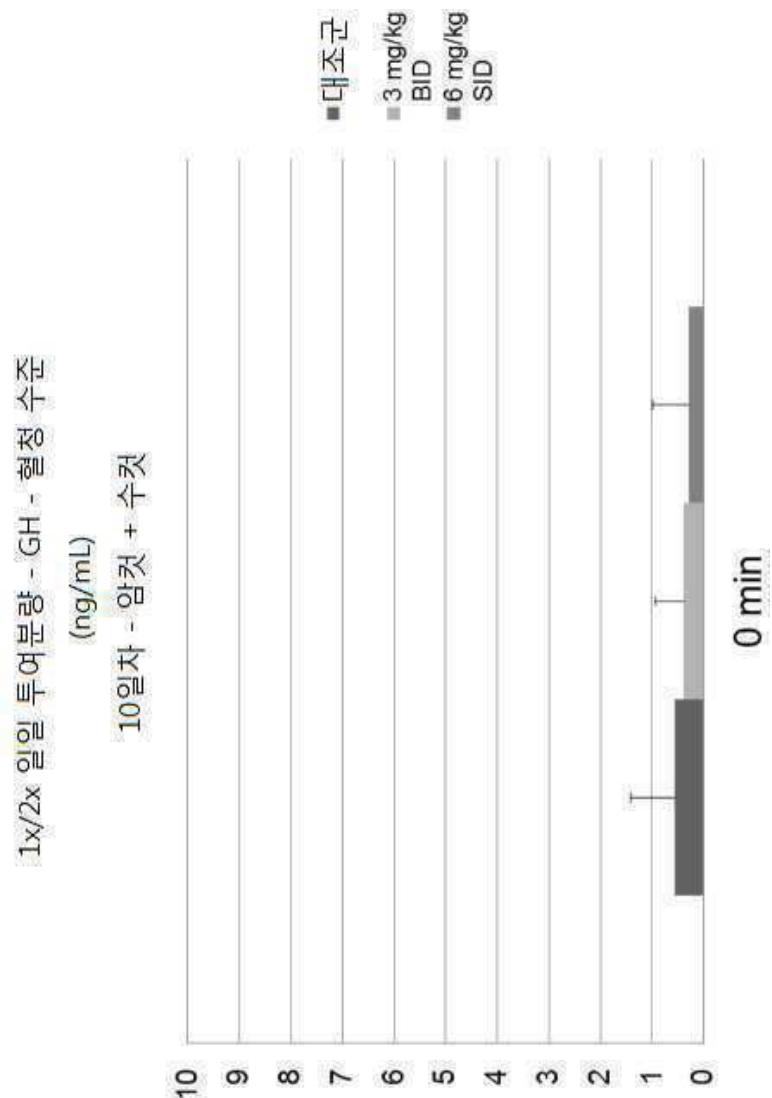
도면18



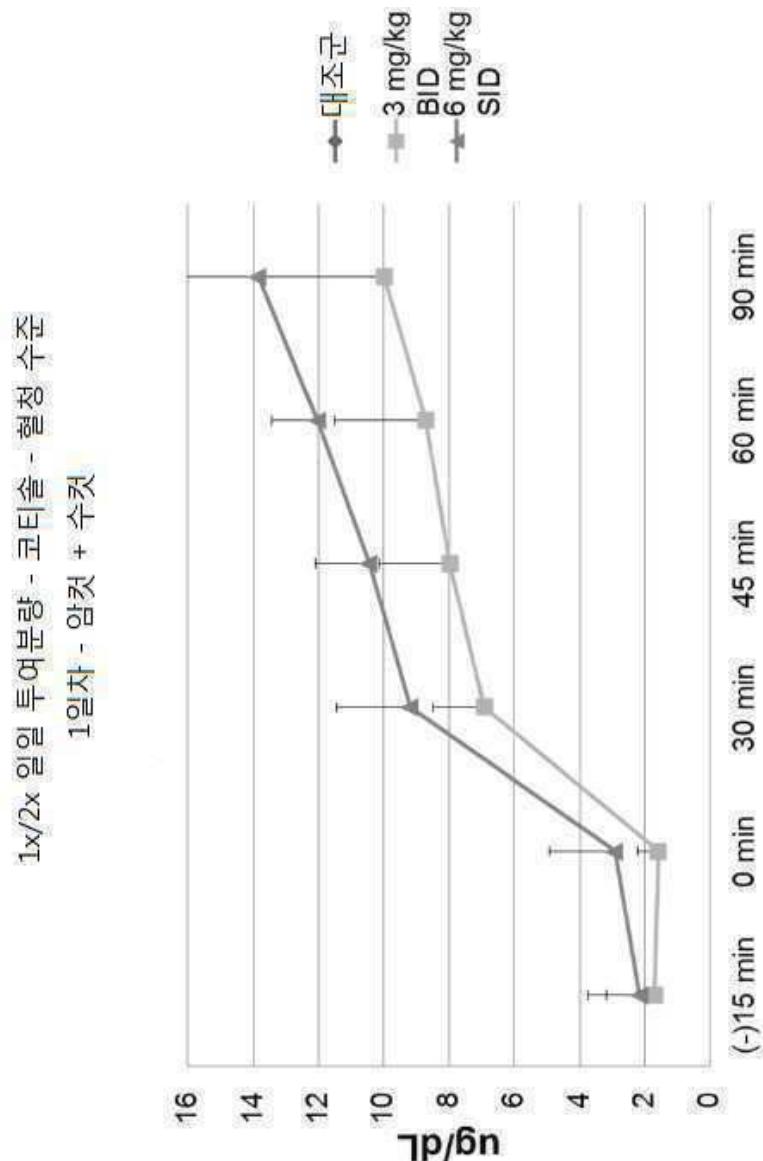
도면19



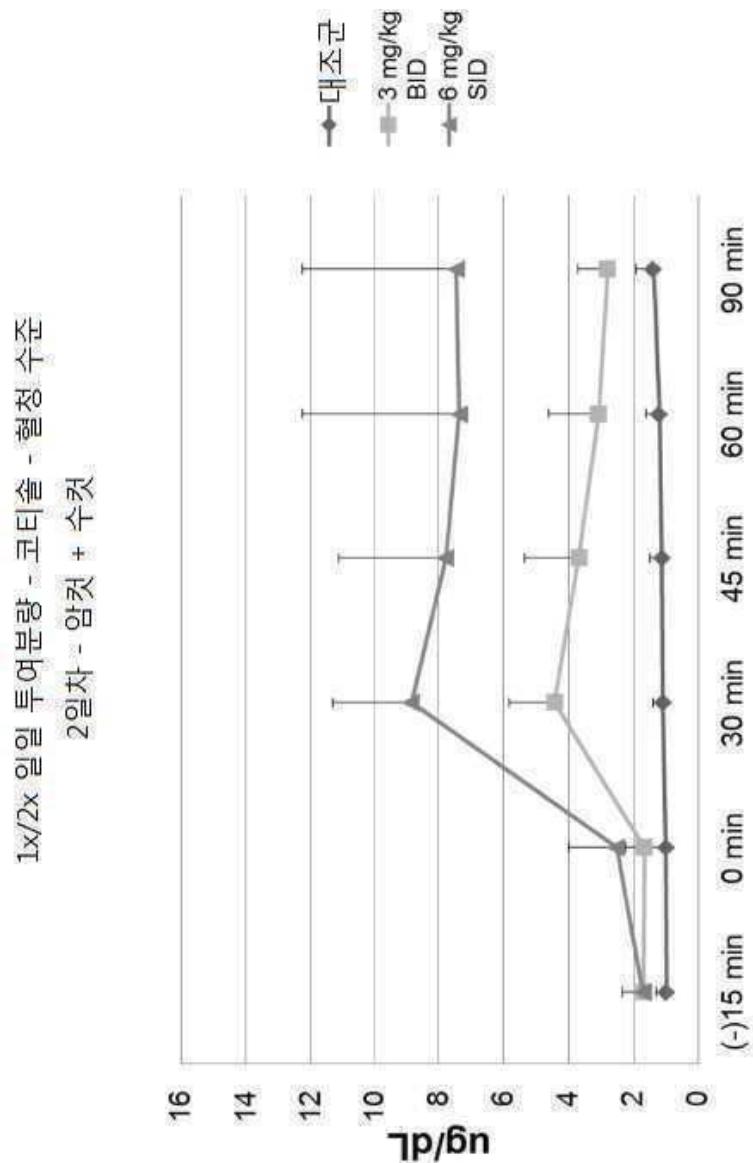
도면20



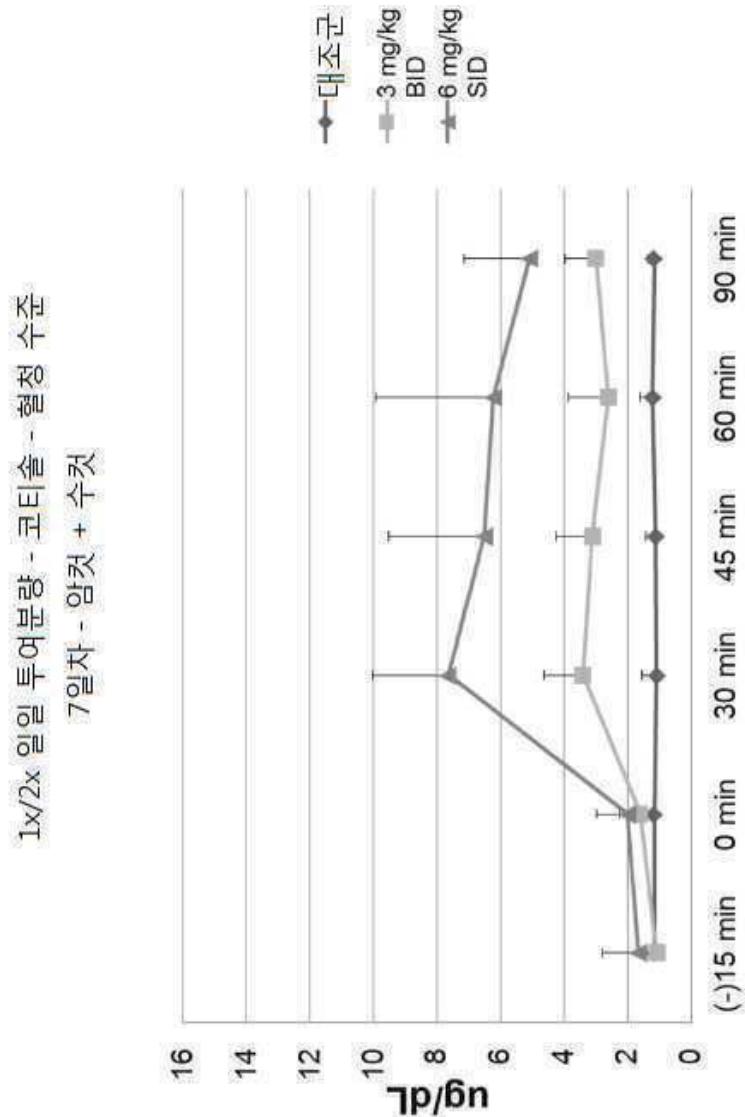
도면21



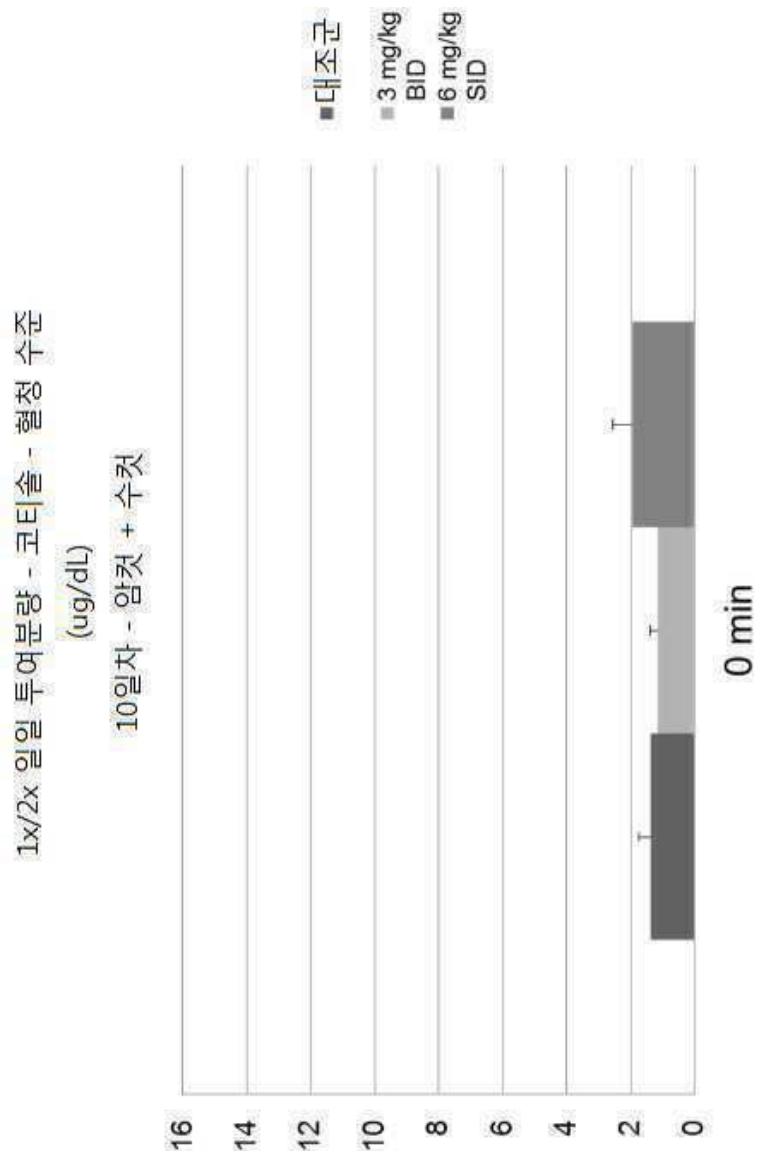
도면22



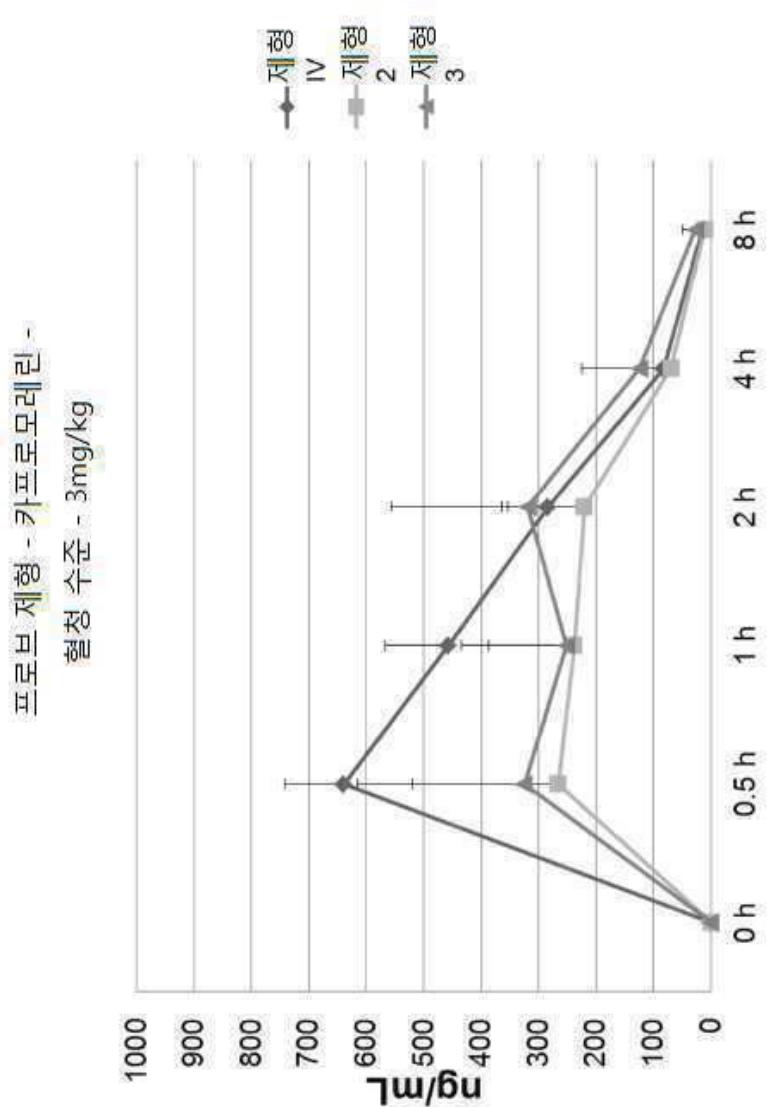
도면23



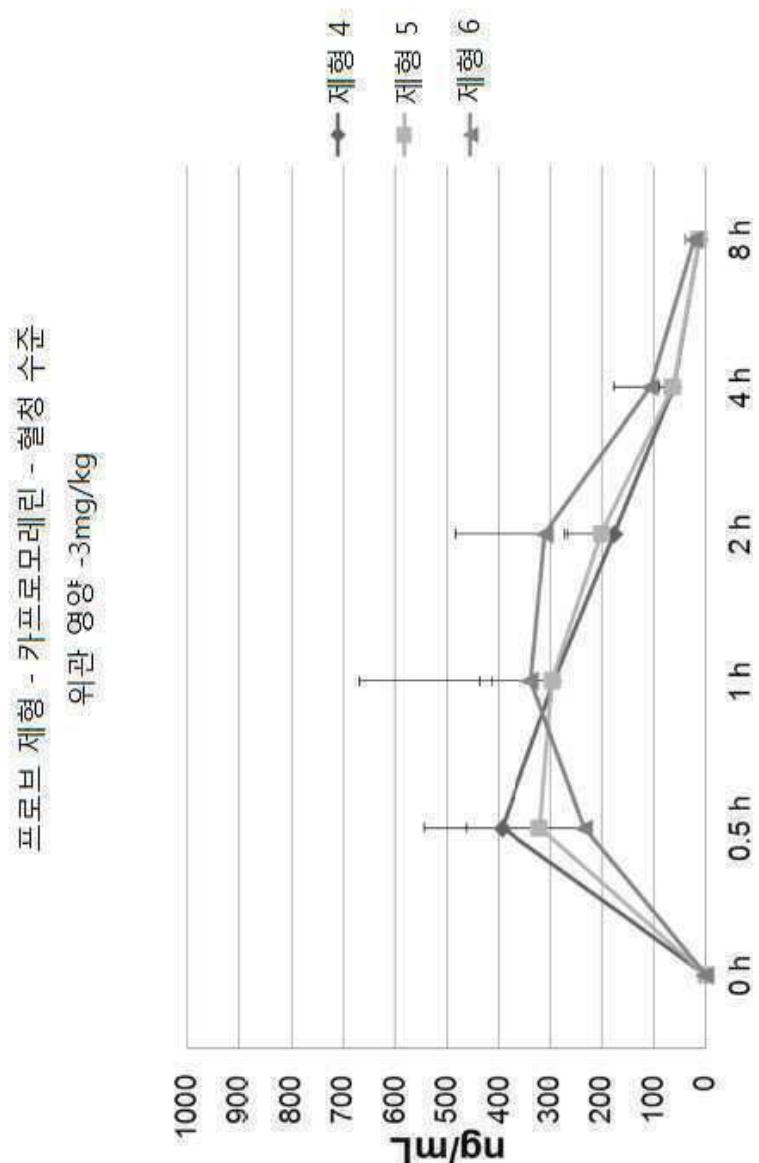
도면24



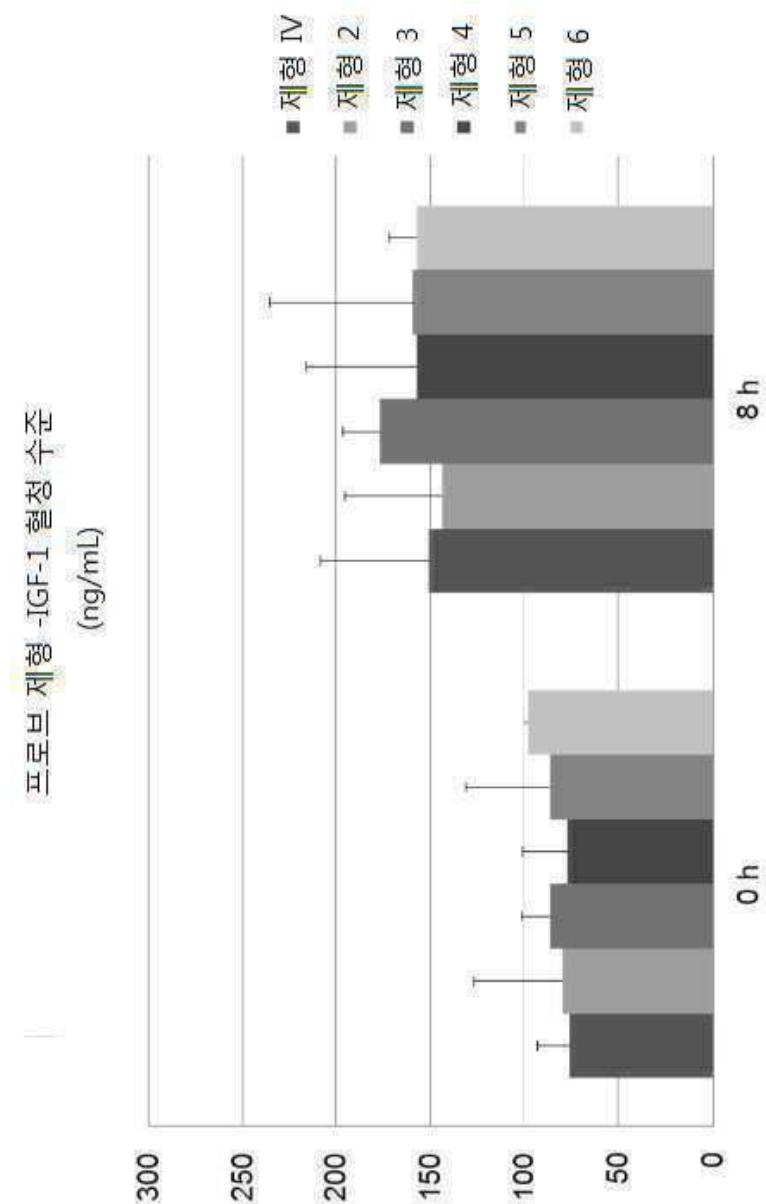
도면25



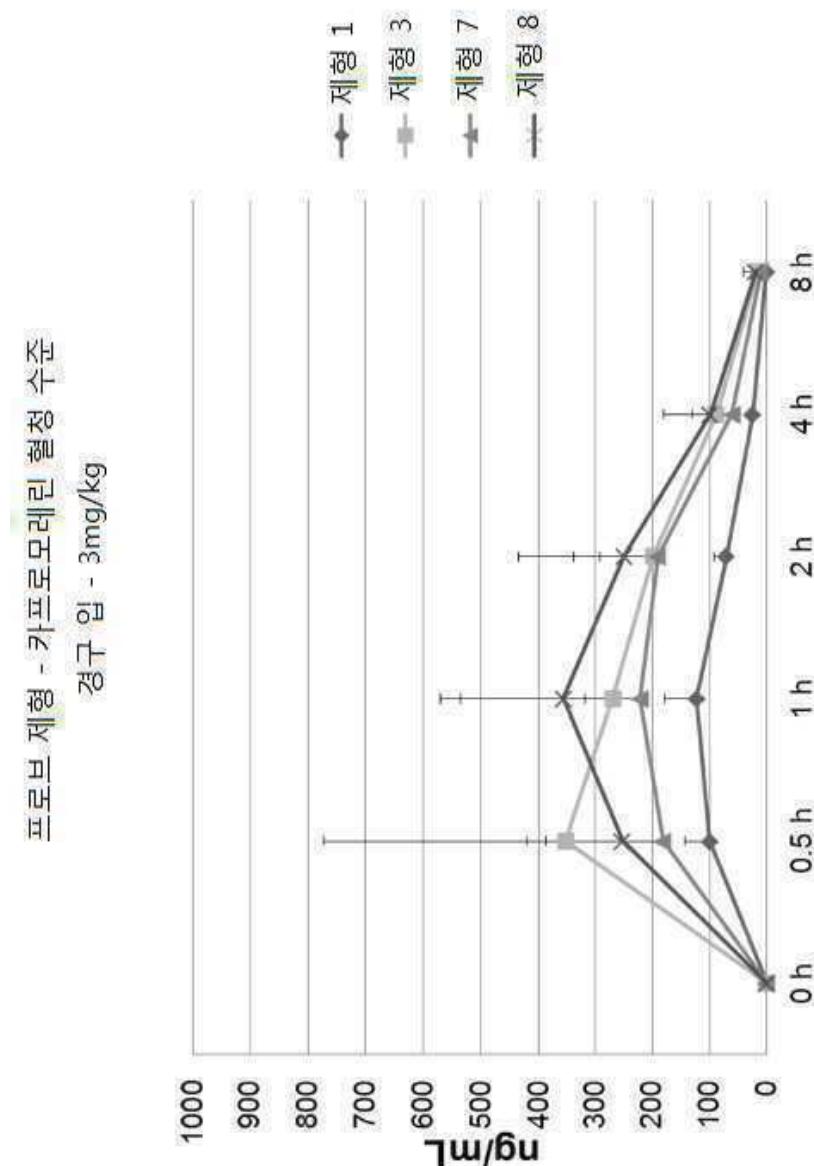
도면26



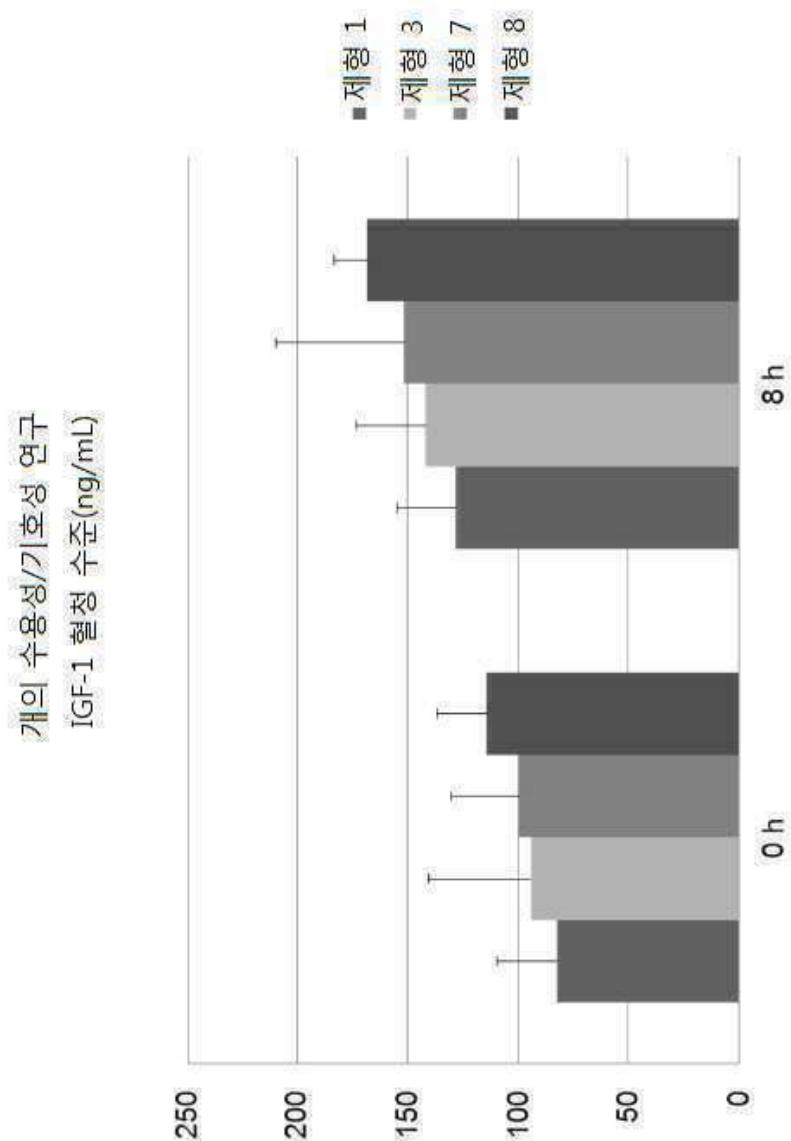
도면27



도면28



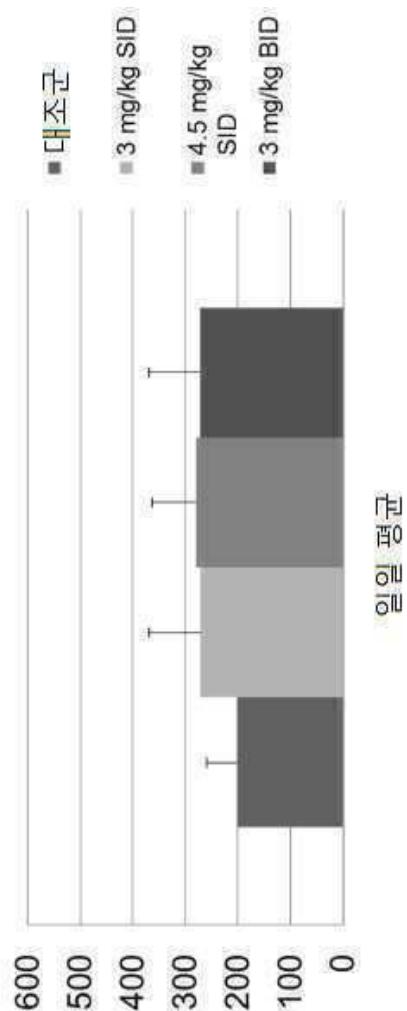
도면29



도면30

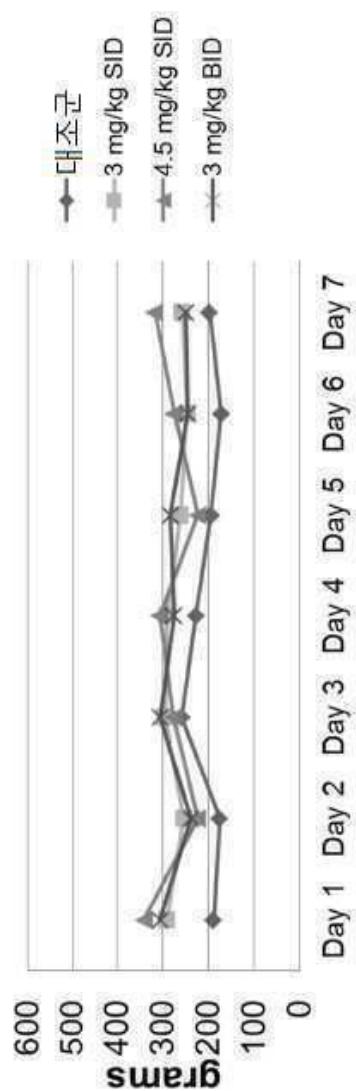
위관 영양법에 의해 전반적으로 일일 소비된

음식의 양(g)



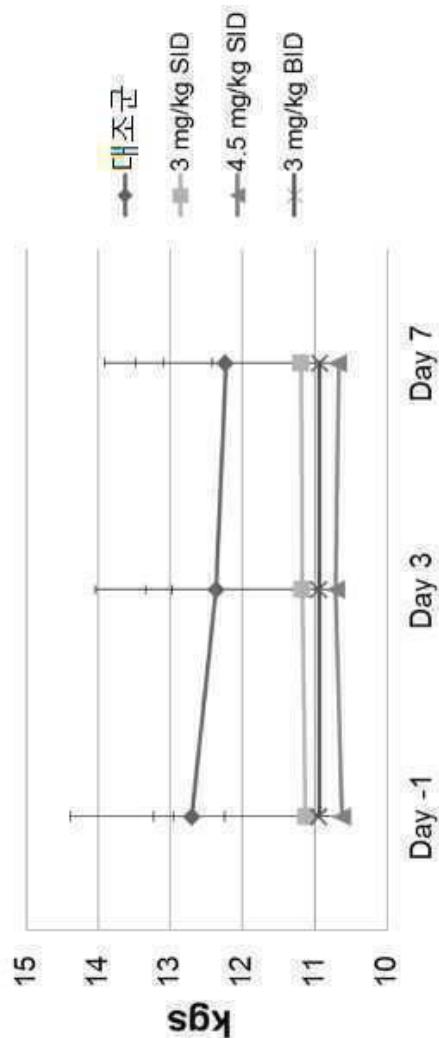
도면31

위관 영양법에 의해 소비된 일일 음식량



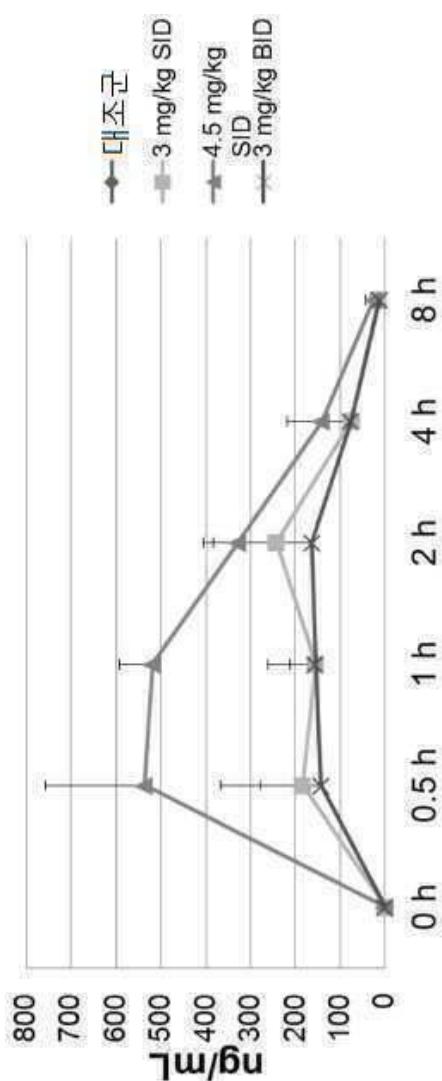
도면32

카프로모레린 - 체중
위관 영양법에 의한 투여



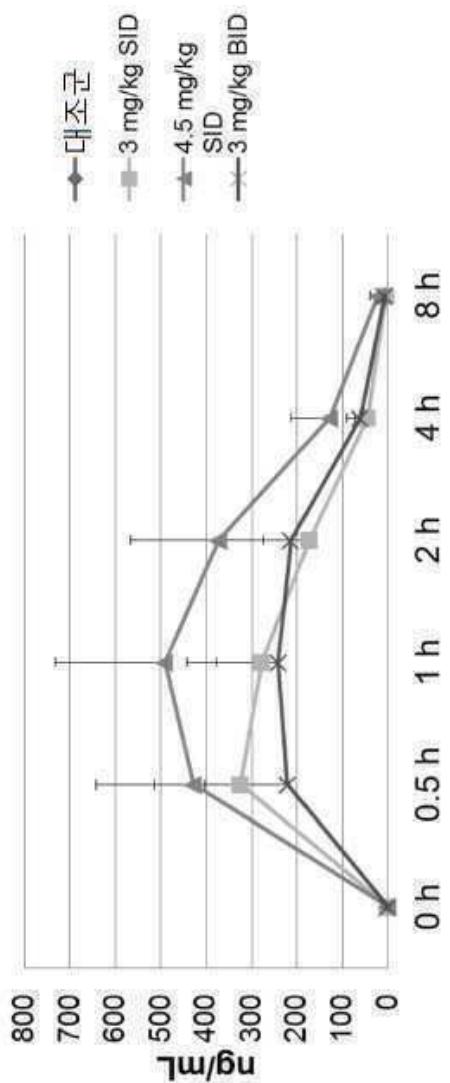
도면33

카프로모레린 혈청 수준 - 1일차
위관 영양법에 의한 투여



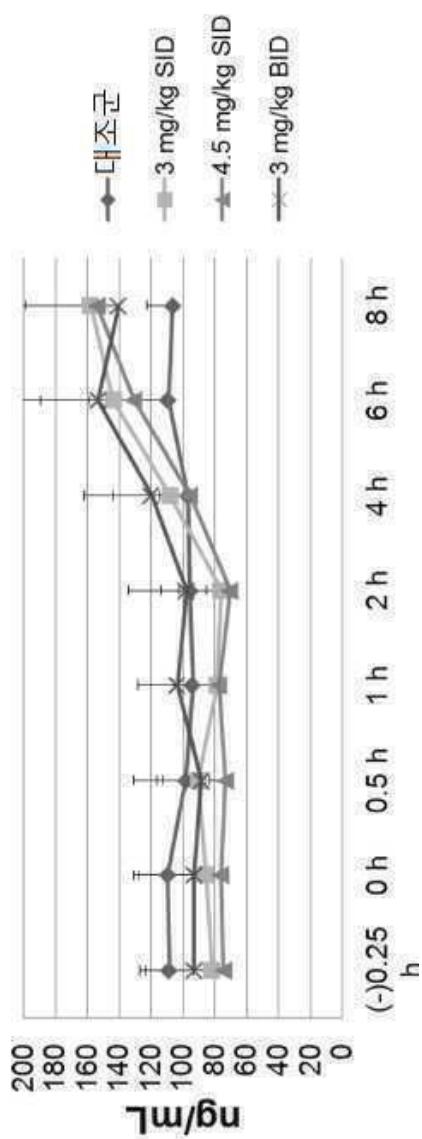
도면34

카프로모레린 혈청 수준 - 7일차
위관 영양법에 의한 투여

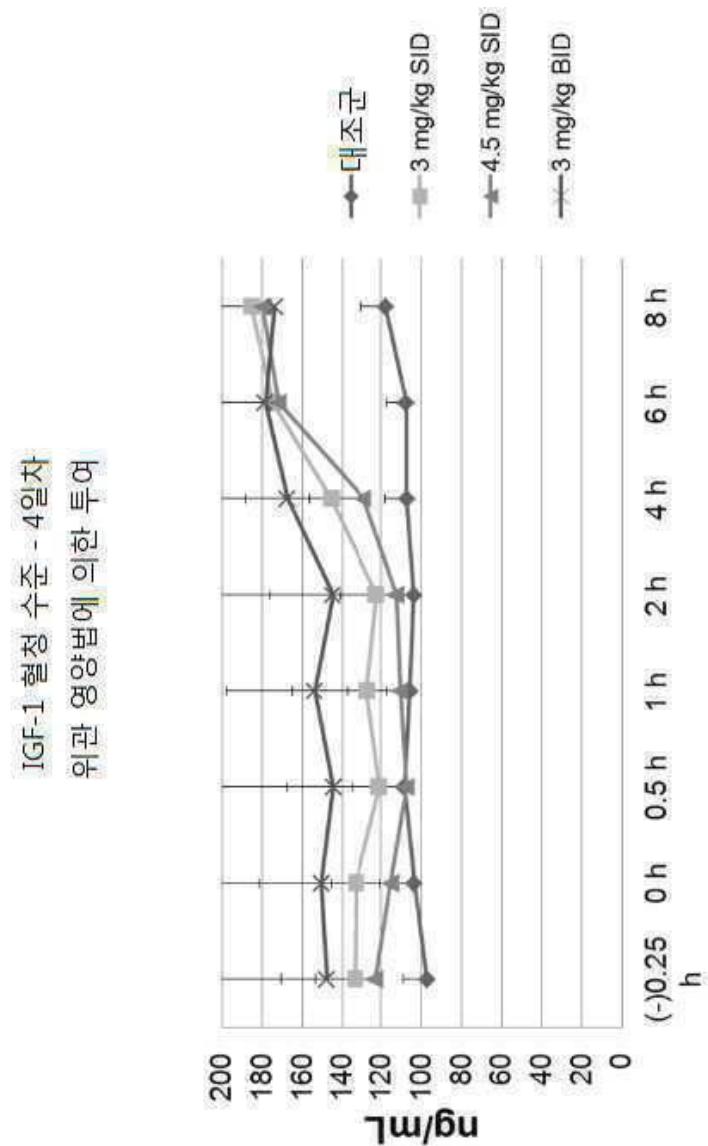


도면35

IGF-1 혈청 수준 - 1일차
위관 영양법에 의한 투여

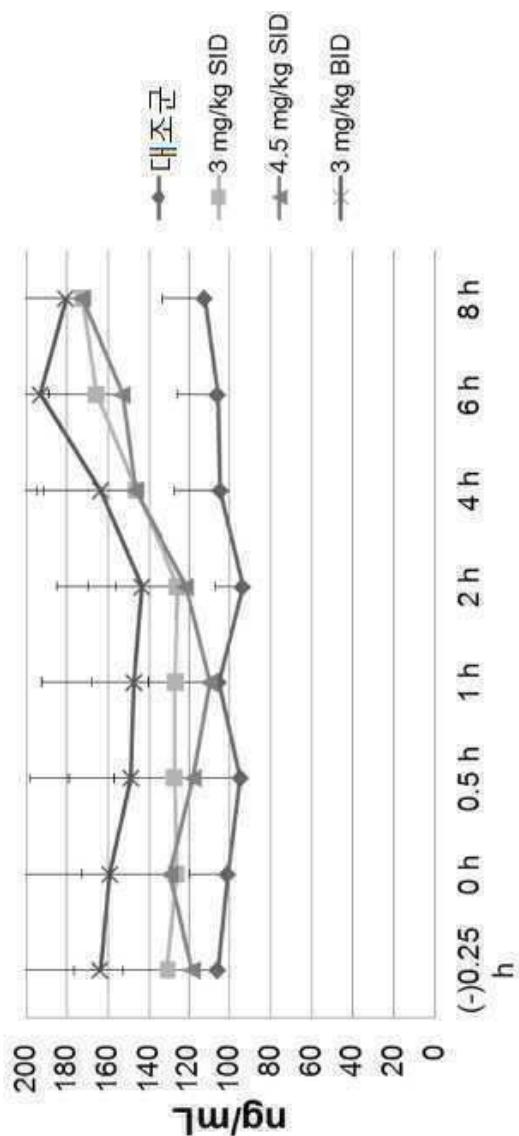


도면36

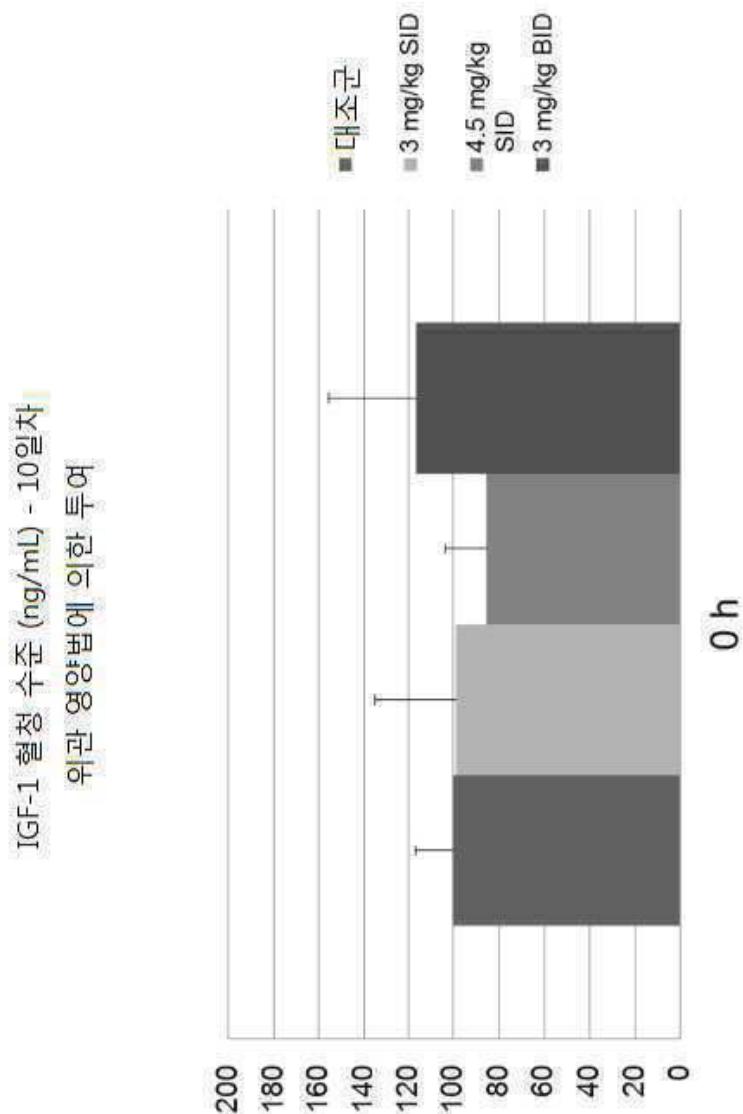


도면37

IGF-1 혈청 수준 - 7일차
위관 영양법에 의한 투여

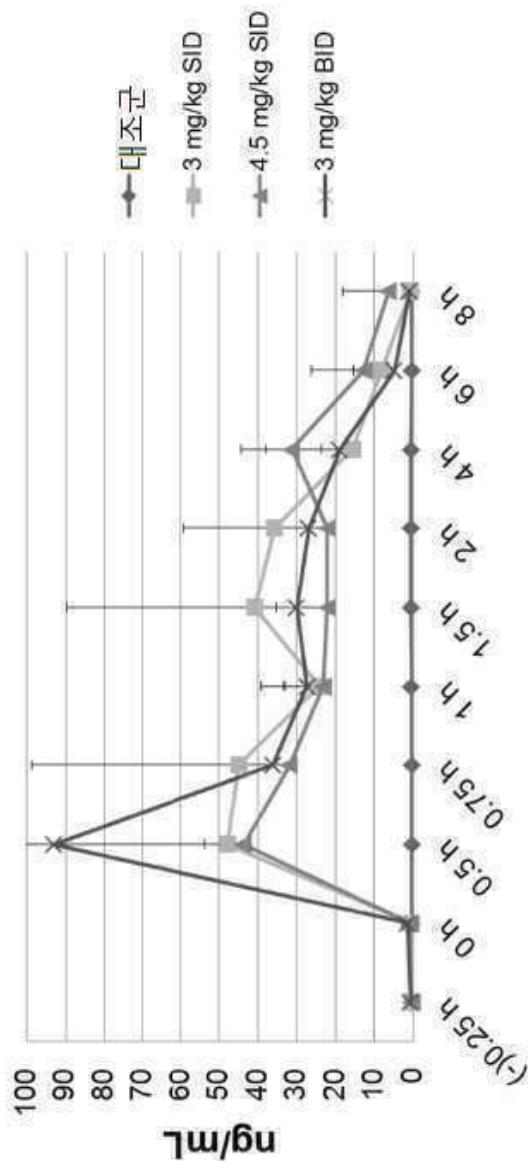


도면38



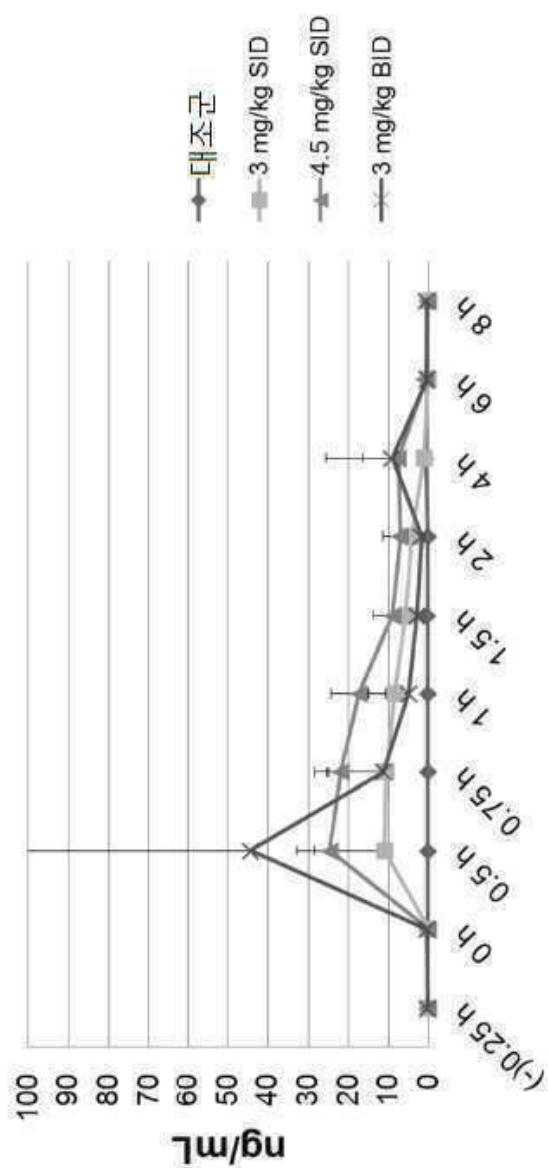
도면39

GH 혈청 수준 - 1일차
위관 영양법에 의한 투여

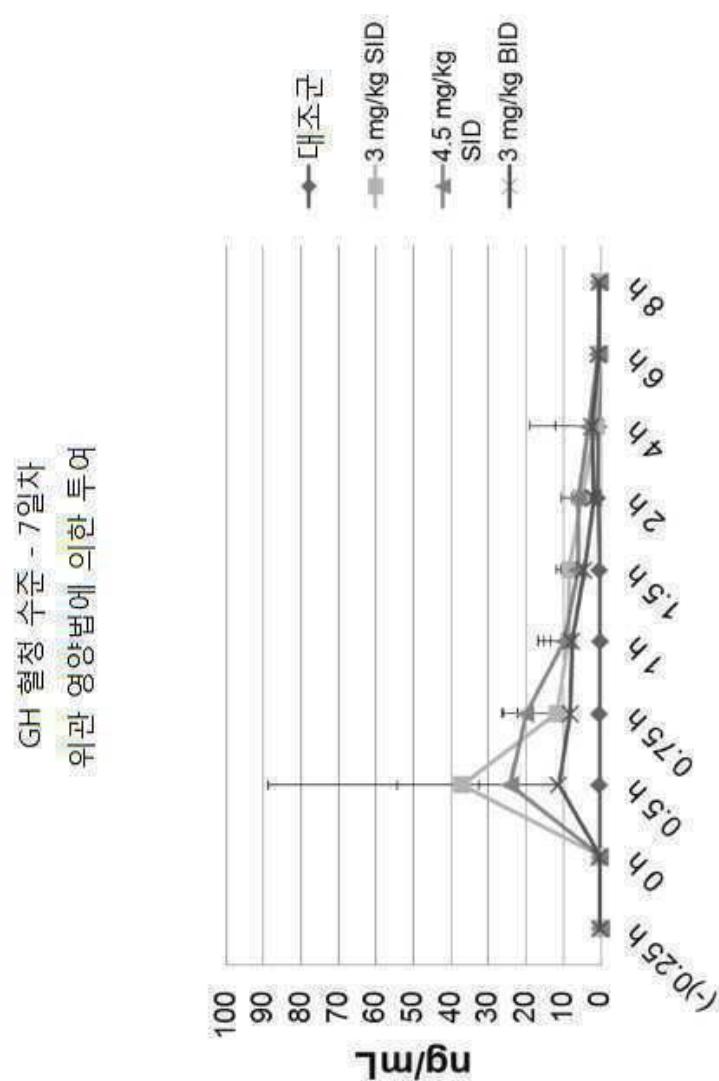


도면40

GH 혈청 수준 - 4일차
위관 영양법에 의한 투여

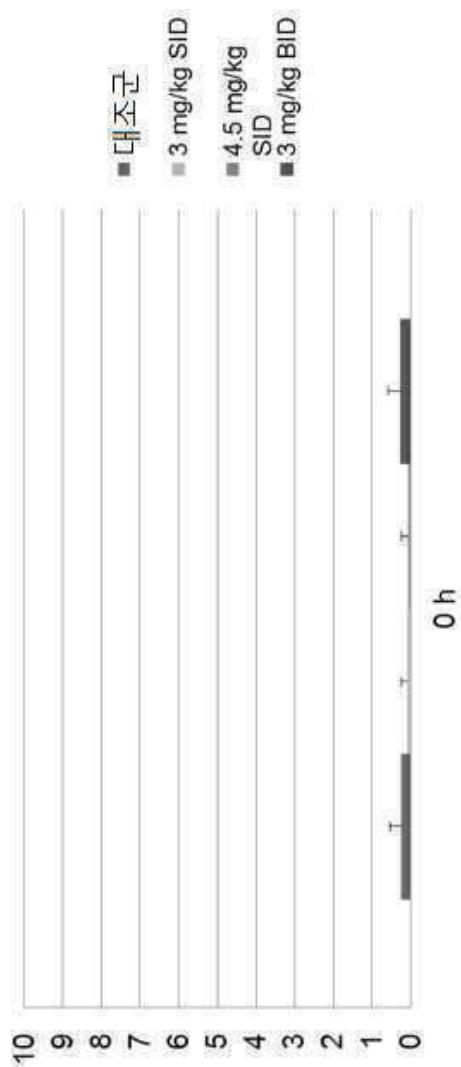


도면41



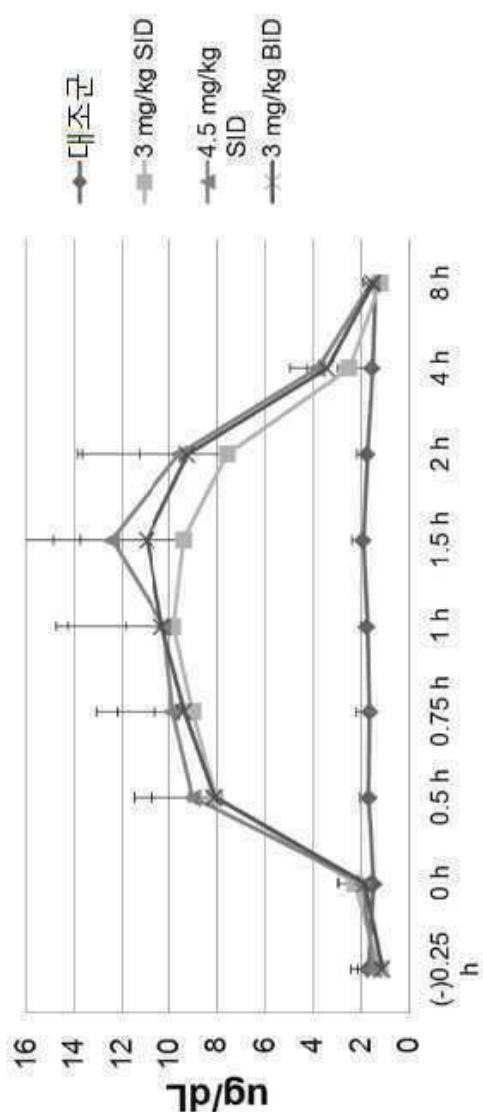
도면42

GH 혈청 수준 (ng/mL) - 10일차
위관 영양법에 의한 투여

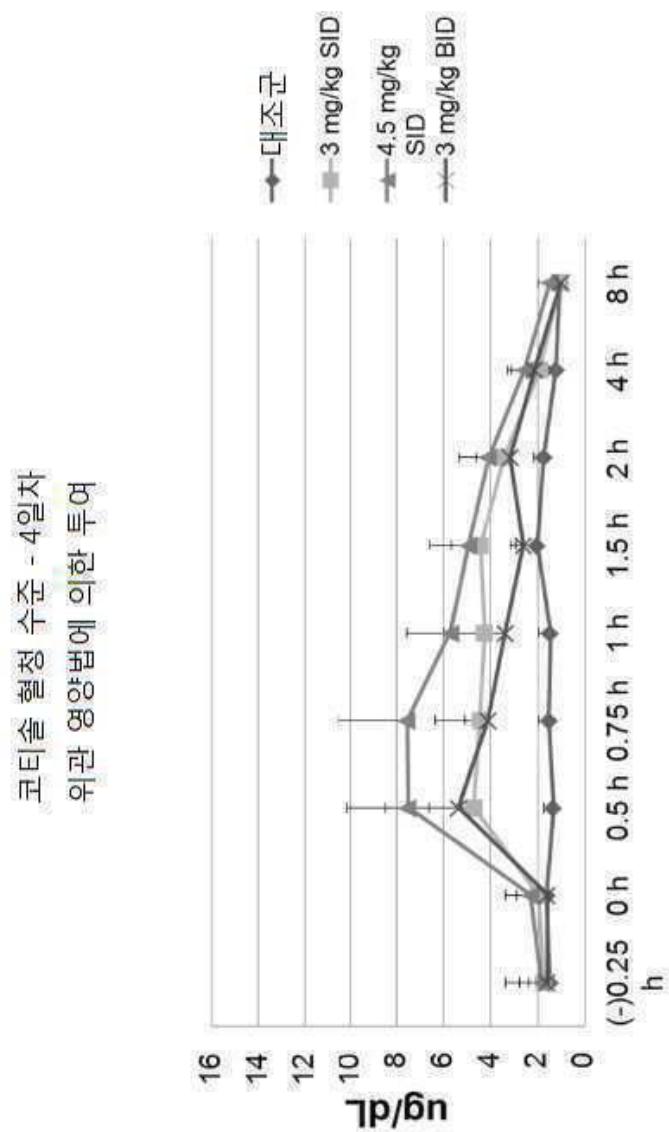


도면43

코티솔 혈청 수준 - 1일차
위관 영양법에 의한 투여

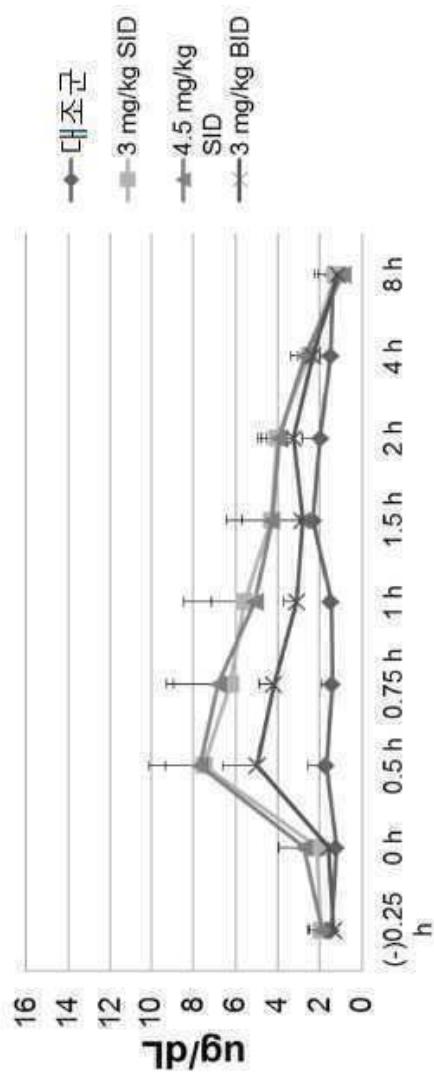


도면44

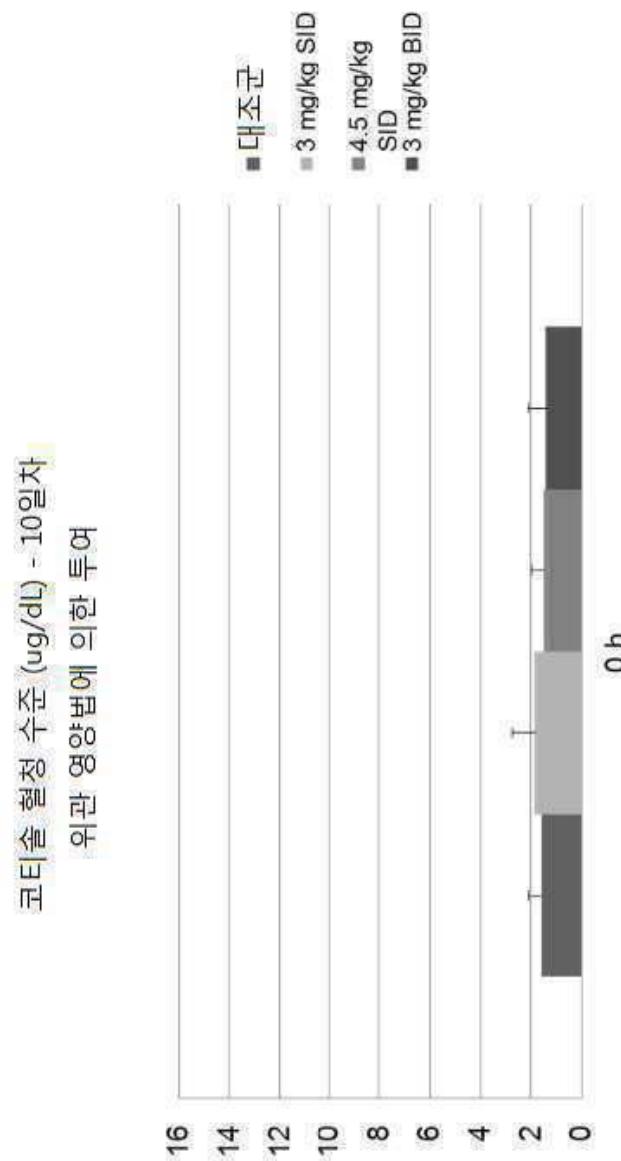


도면45

코티솔 혈청 수준 - 7일차
위관 영양법에 의한 투여

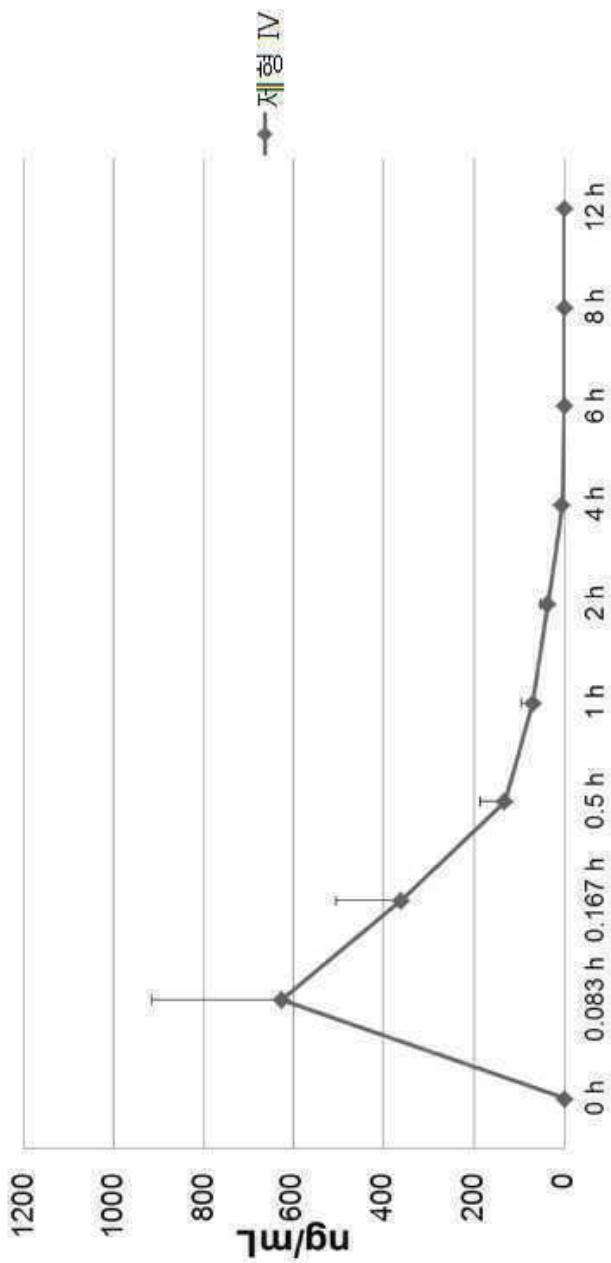


도면46

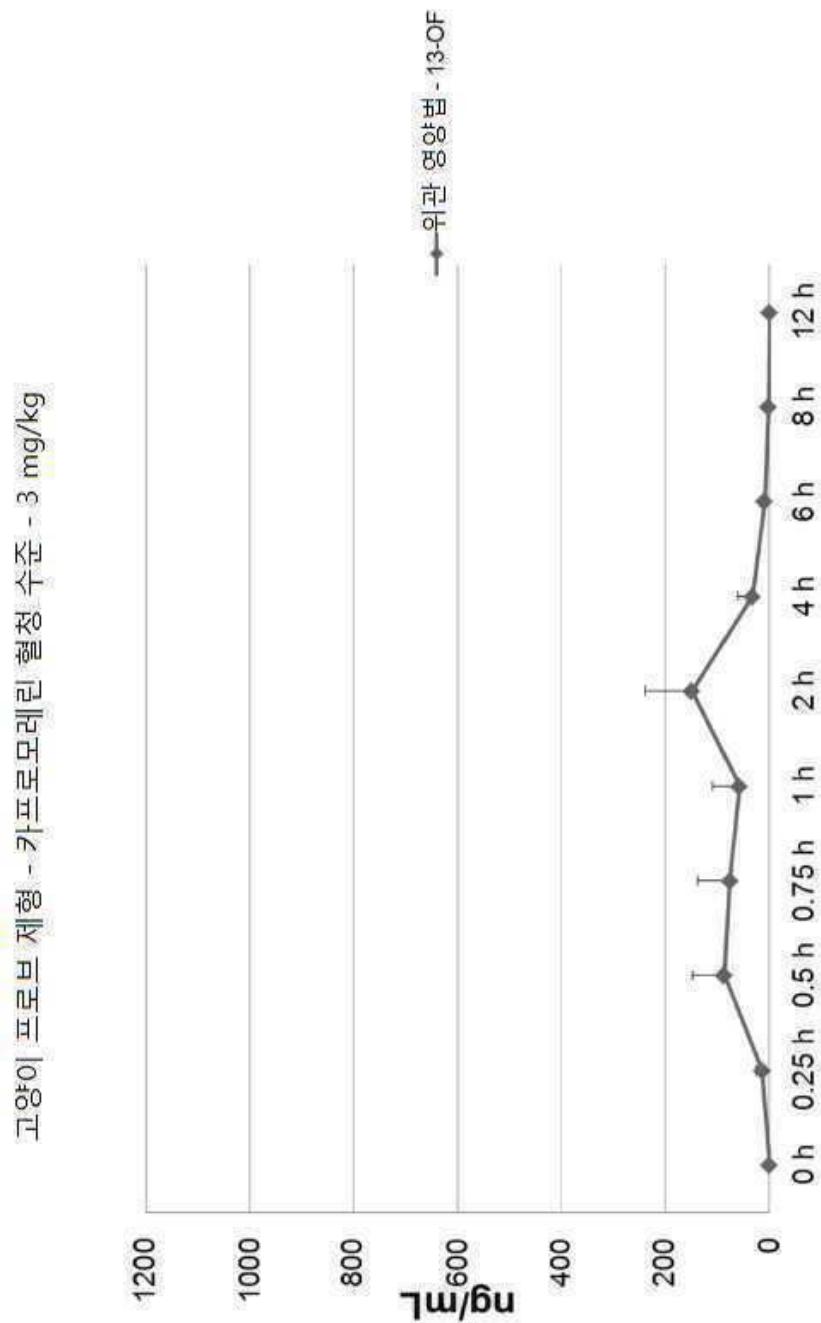


도면47

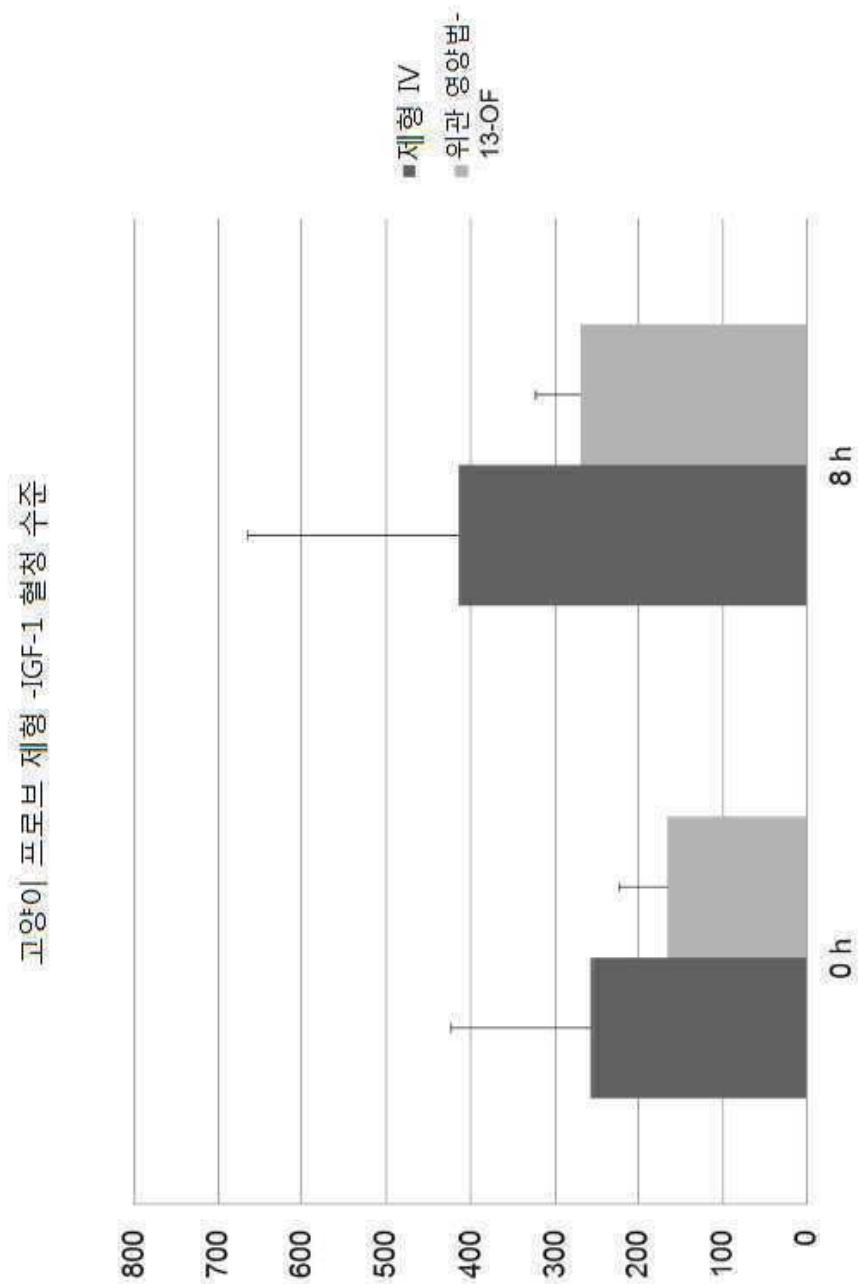
고양이 프로브 제형 - 카프로모레린 혈청 수준 - 0.75 mg/kg



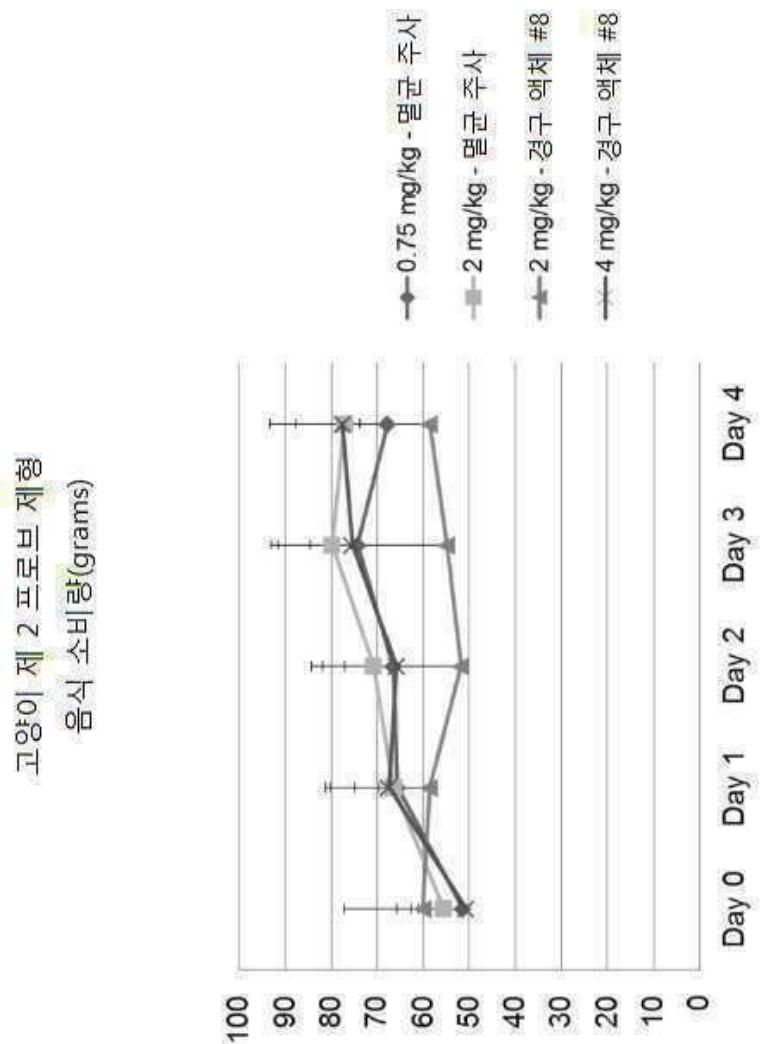
도면48



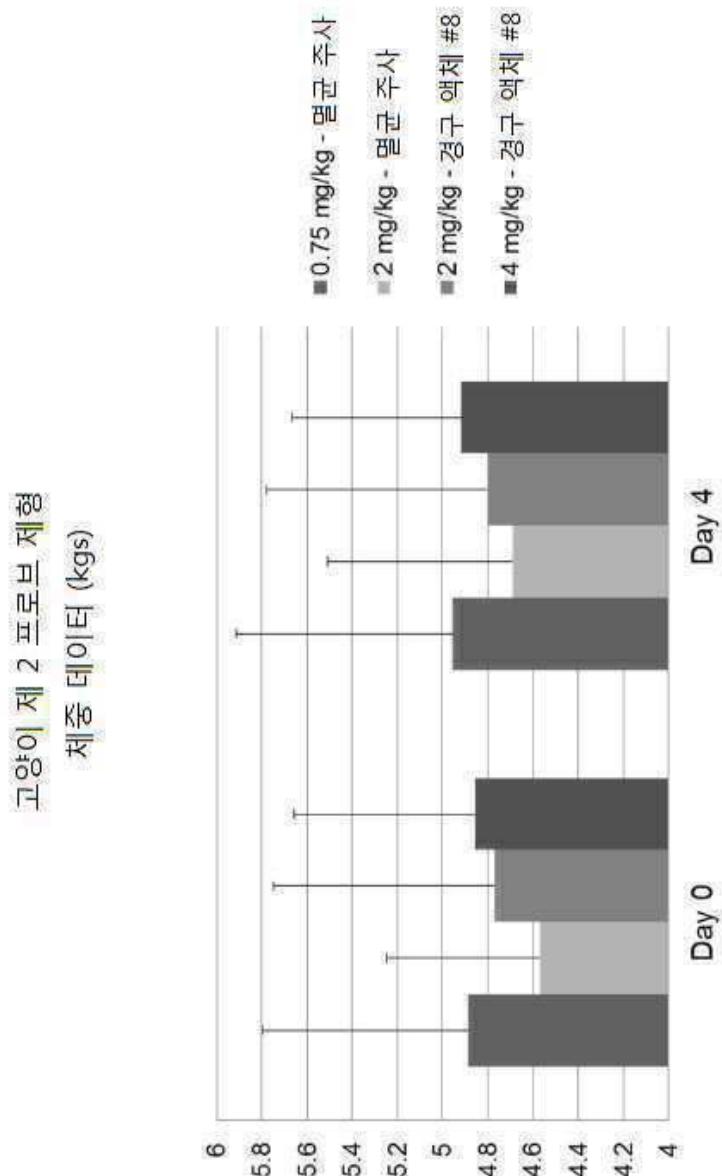
도면49



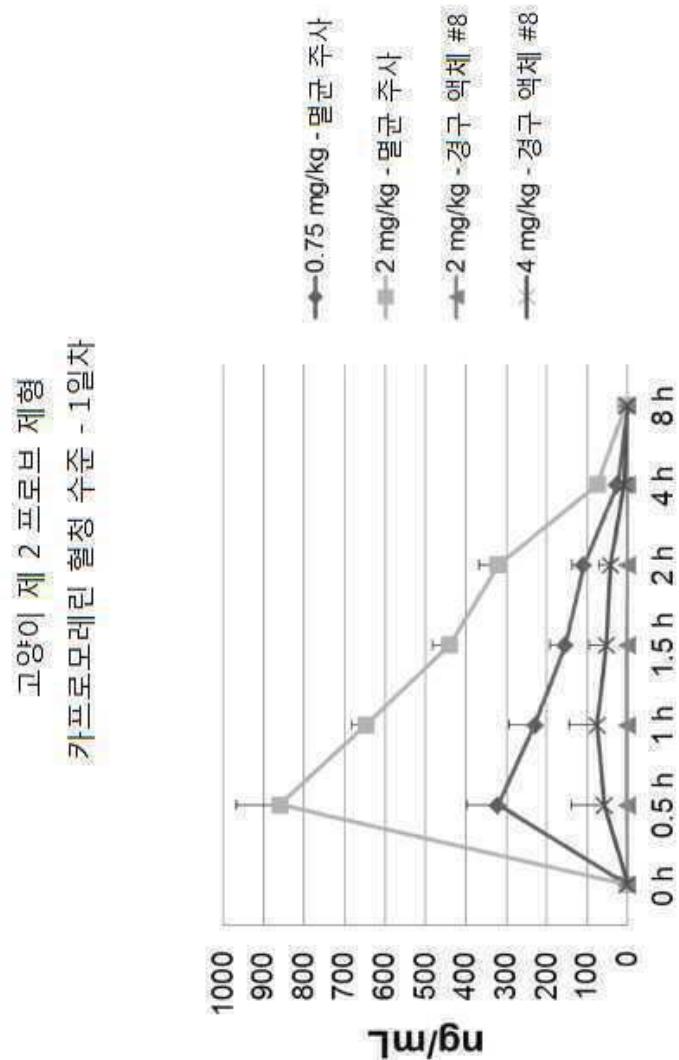
도면50



도면51

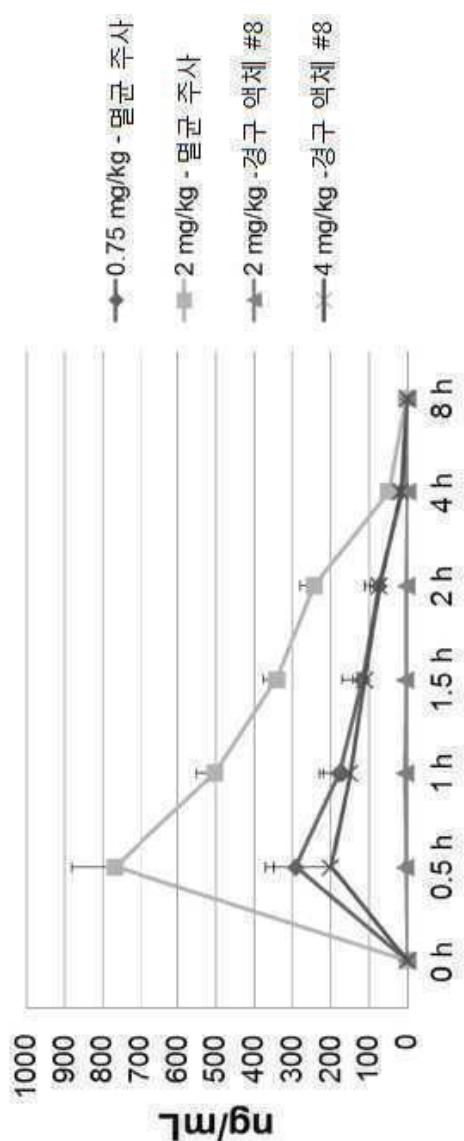


도면52



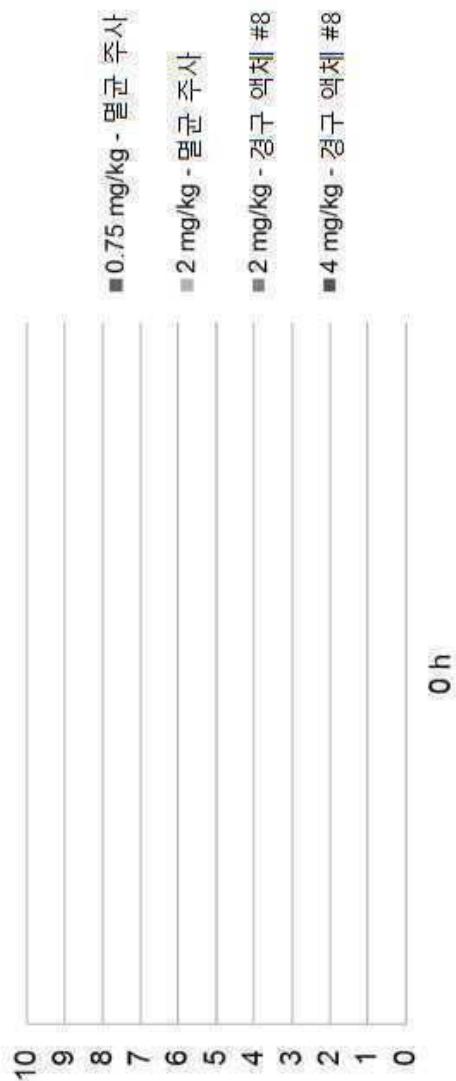
도면53

고양이 제 2 프로브 제형
카프로모레린 혈청 수준 - 4일차

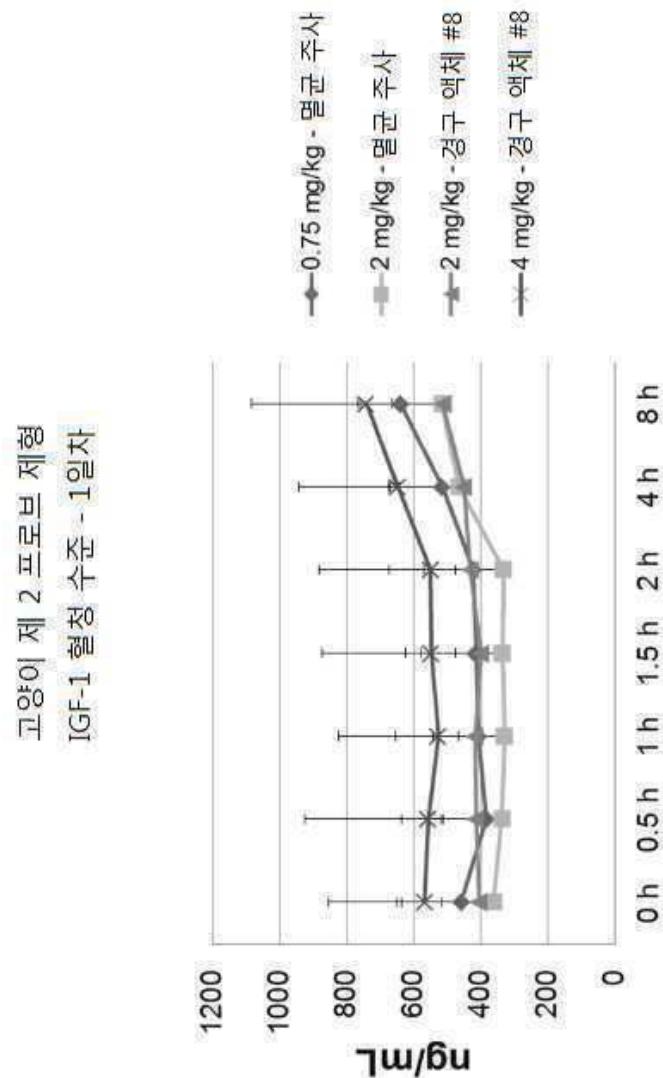


도면54

고양이 제 2 프로브 제형
카프로모레린 혈청 수준 - 7일차

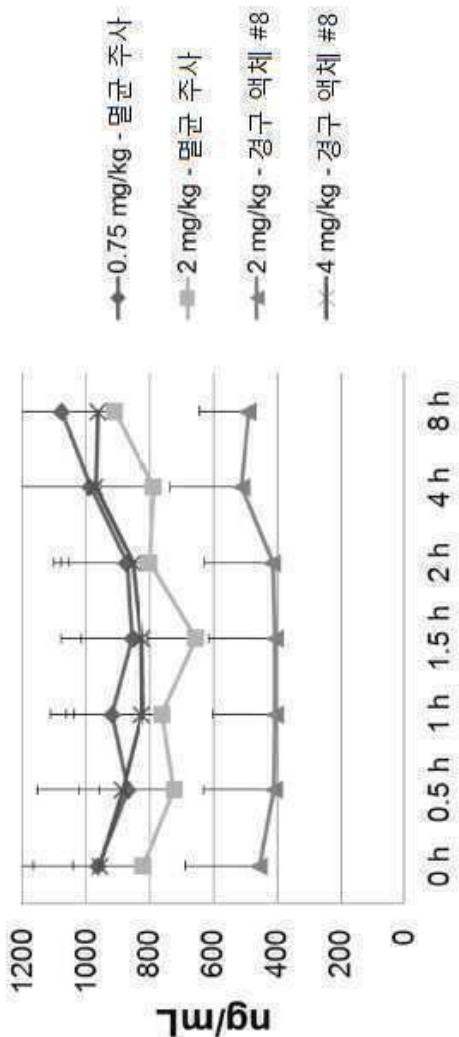


도면55



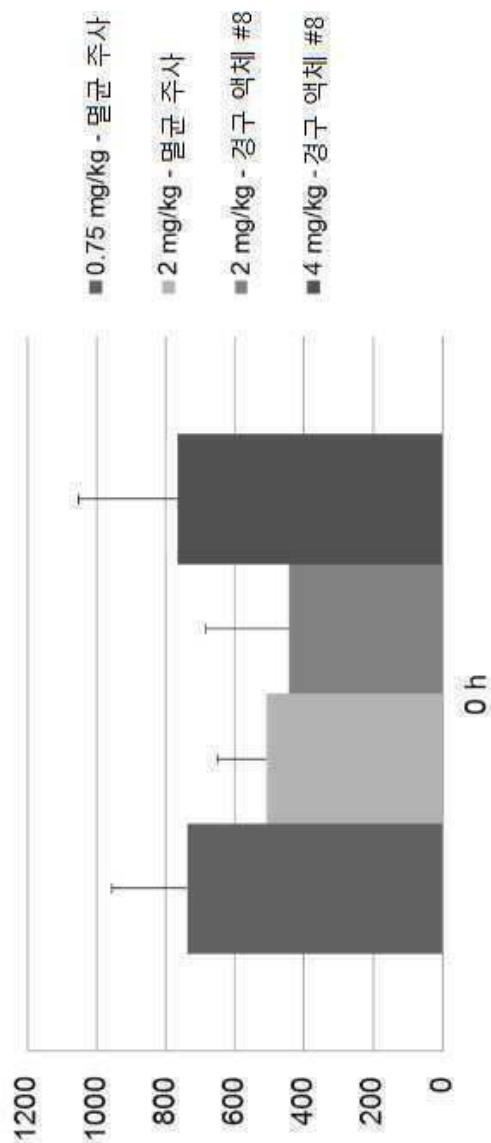
도면56

고양이 제 2 프로브 제형
IGF-1 혈청 수준 - 4일차



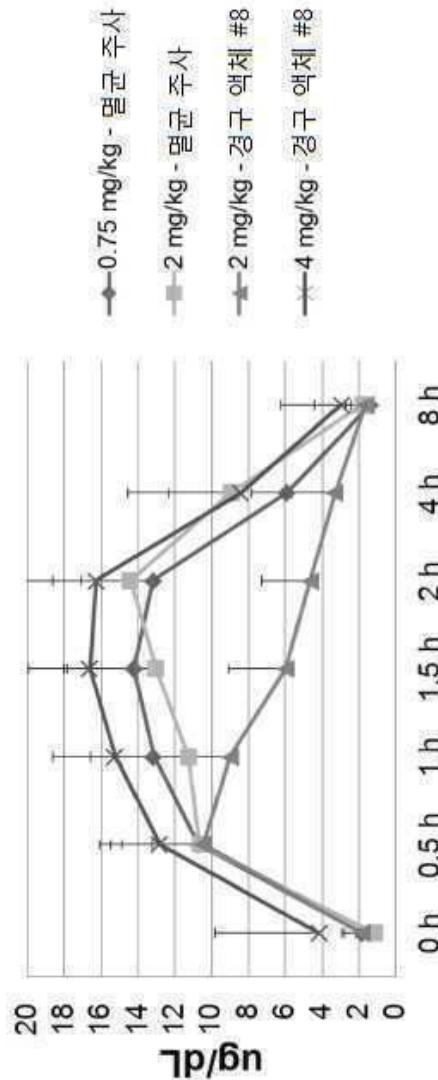
도면57

고양이 제 2 프로브 제형
IGF-1 혈청 수준 (ng/ml) - 7일차

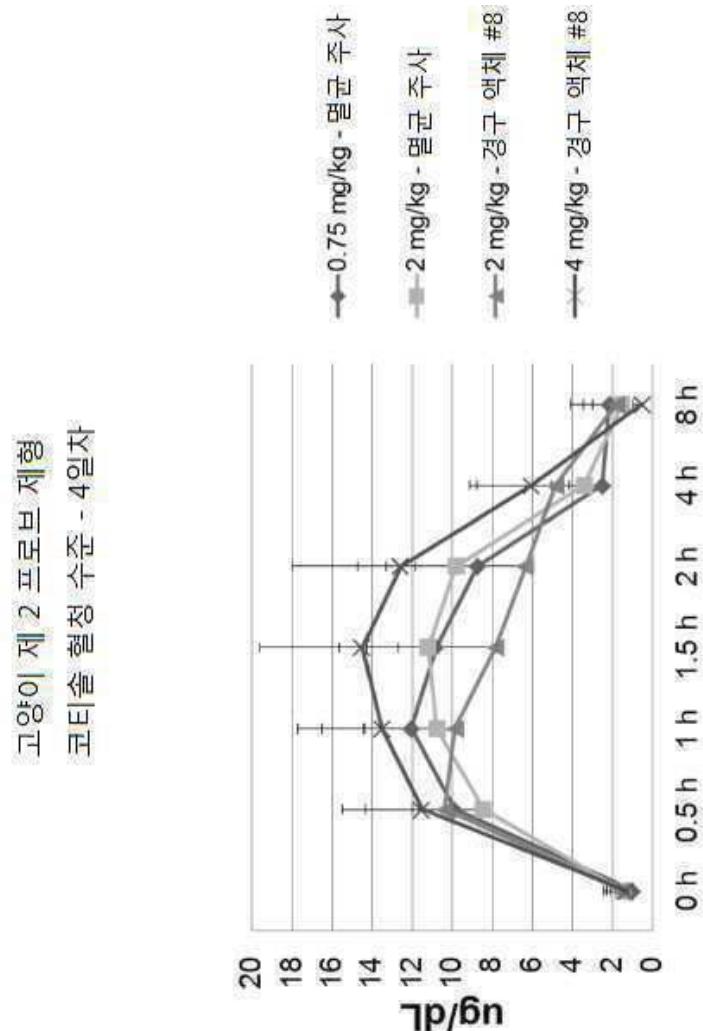


도면58

고양이 제2프로브 제형
코티솔 혈청 수준 - 1일차

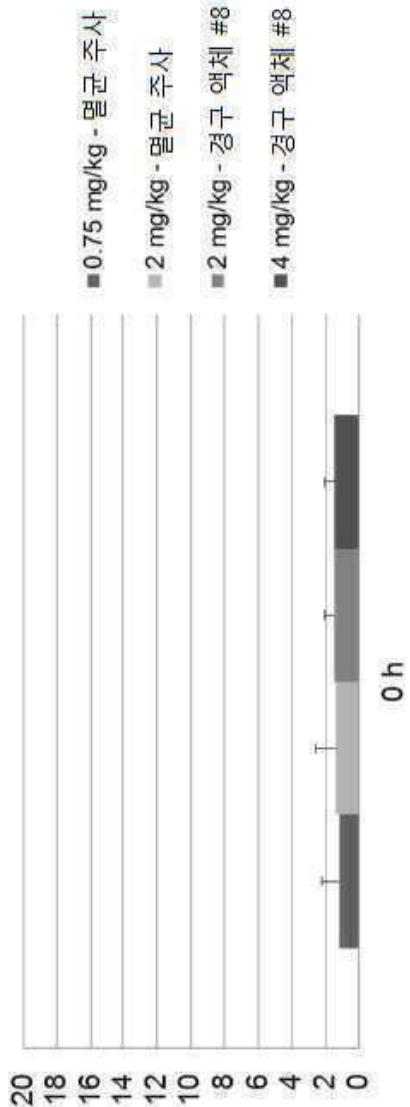


도면59

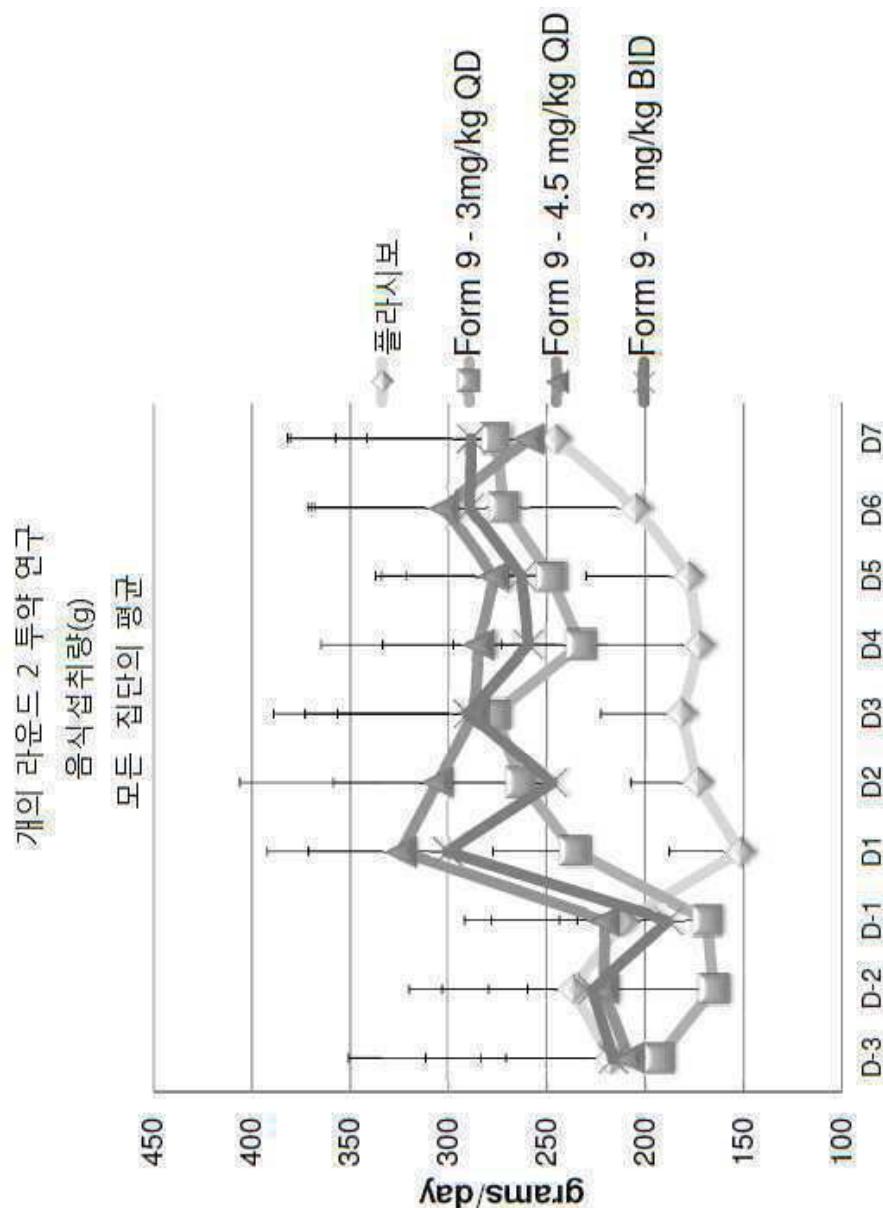


도면60

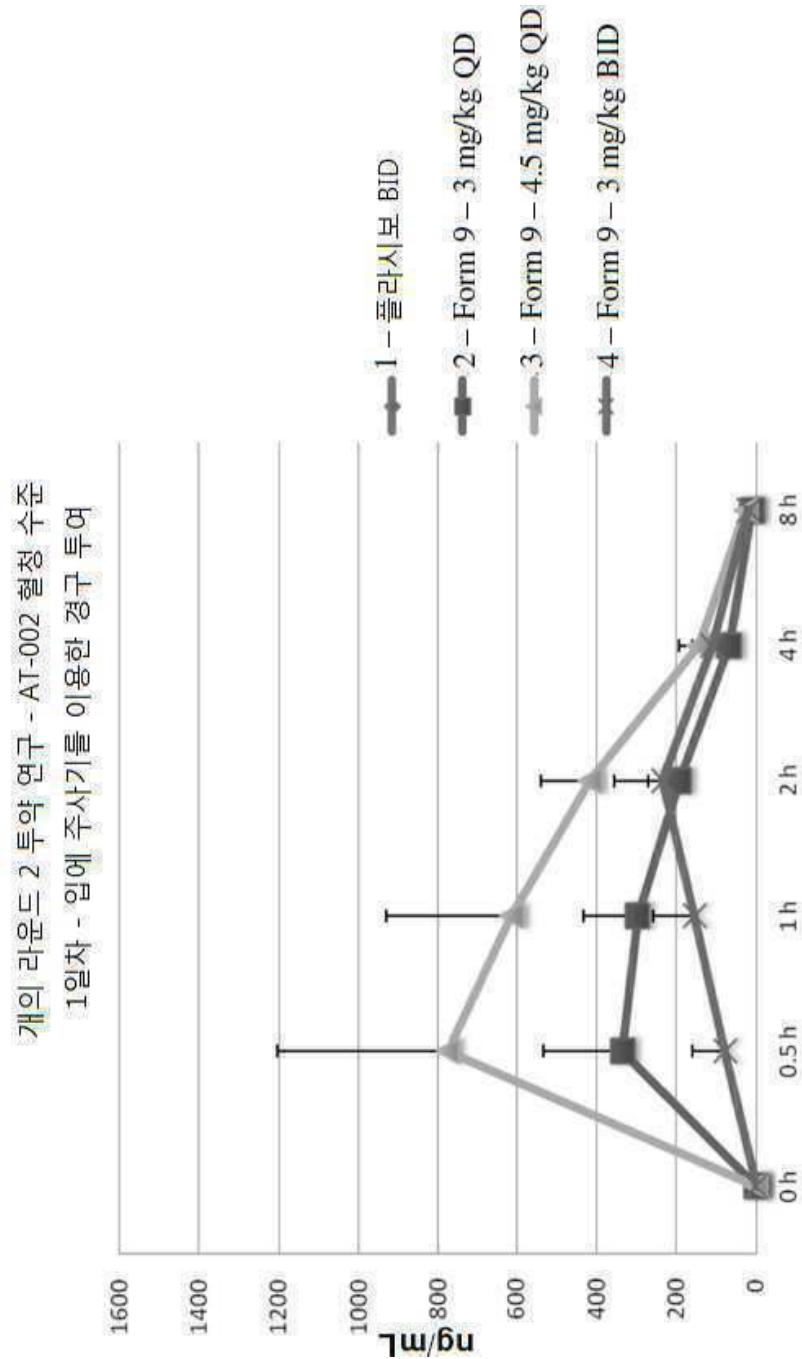
고양이 제2 프로브 제형
코티솔 혈청 수준 (ug/dL) - 7일차



도면61

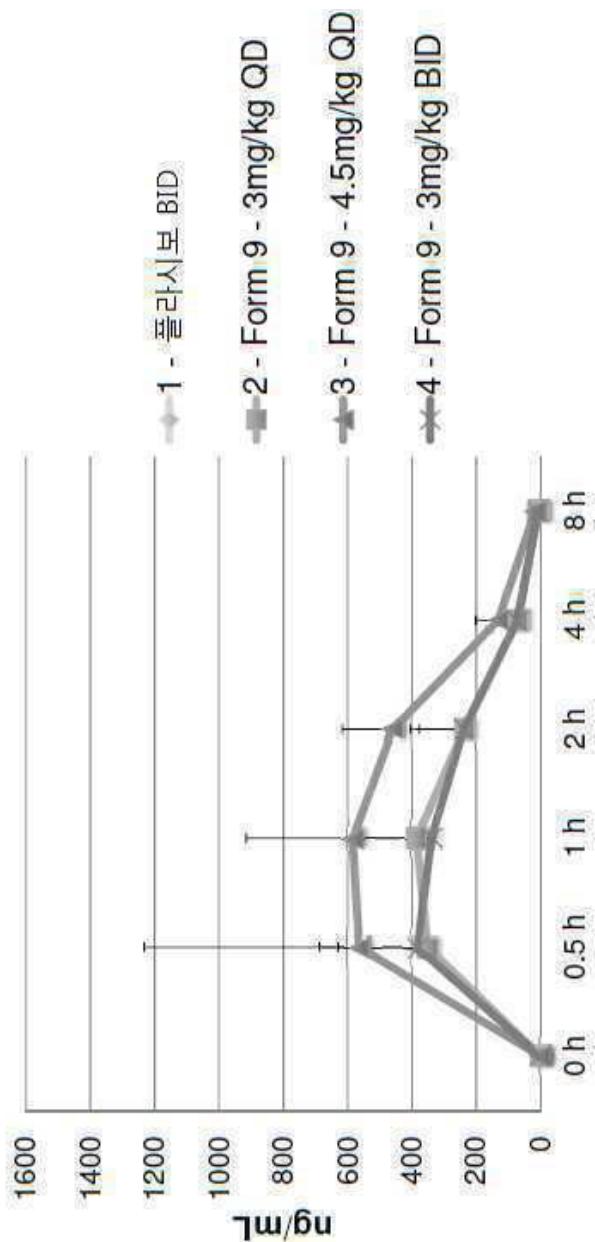


도면62



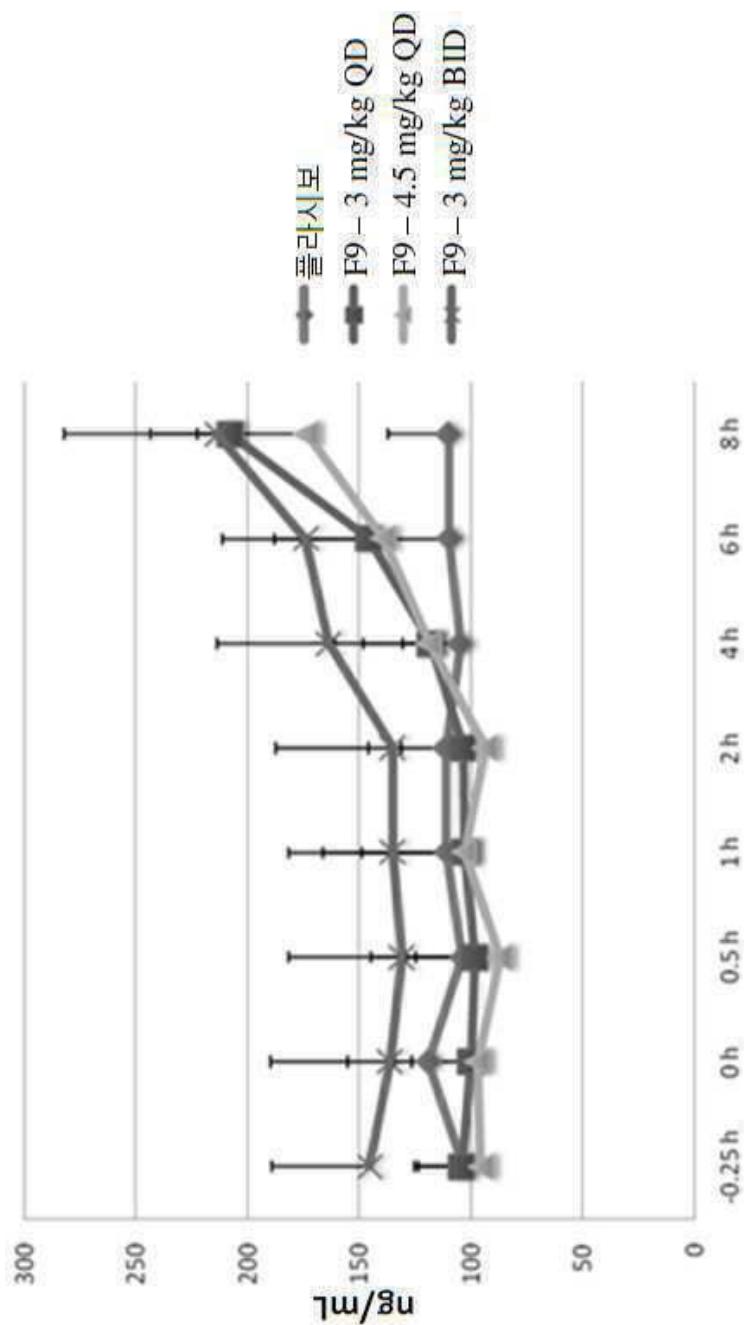
도면63

개의 라운드 2 투약 연구 - AT-002 혈청 수준
7일차 - 입에 주사기를 이용한 경구 투여



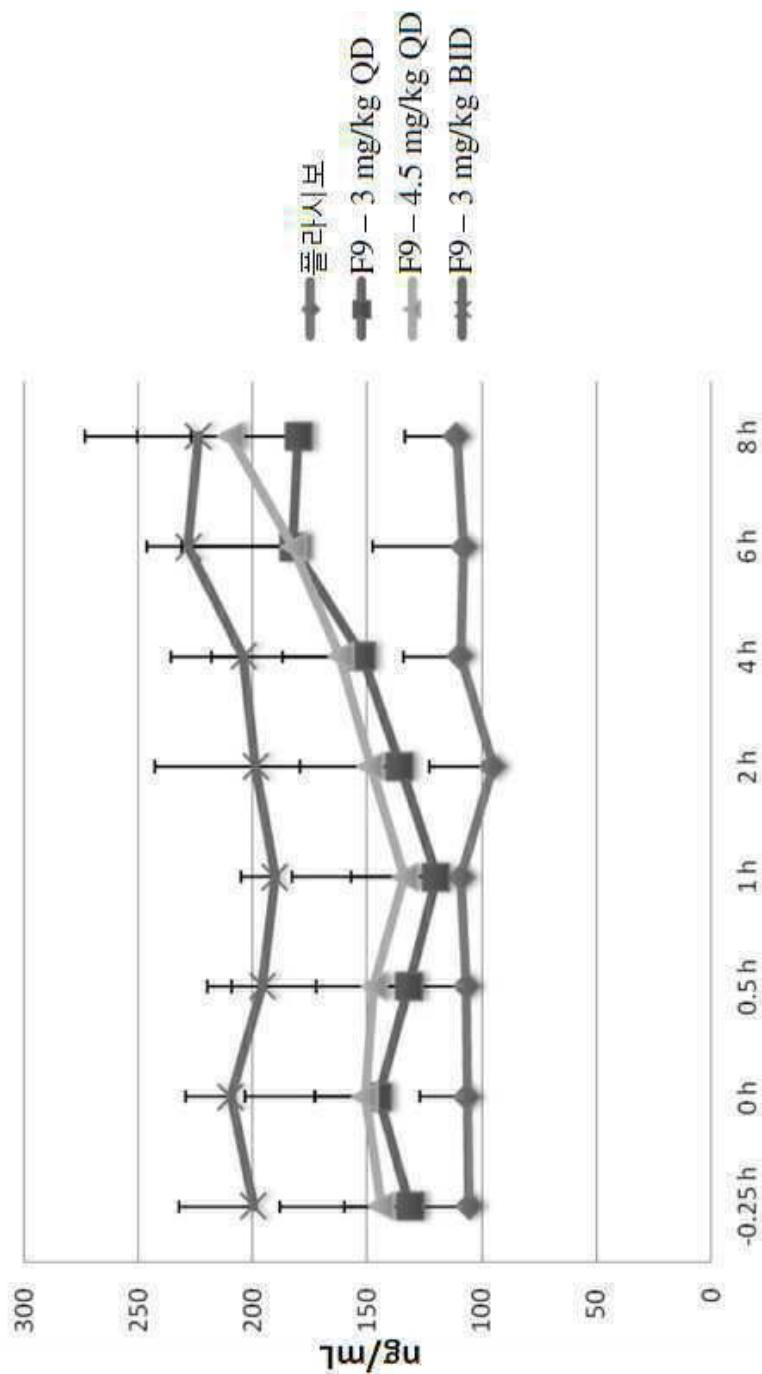
도면 64a

개의 라운드 2 투약 연구
평균 IGF-1 수준 - 1일차



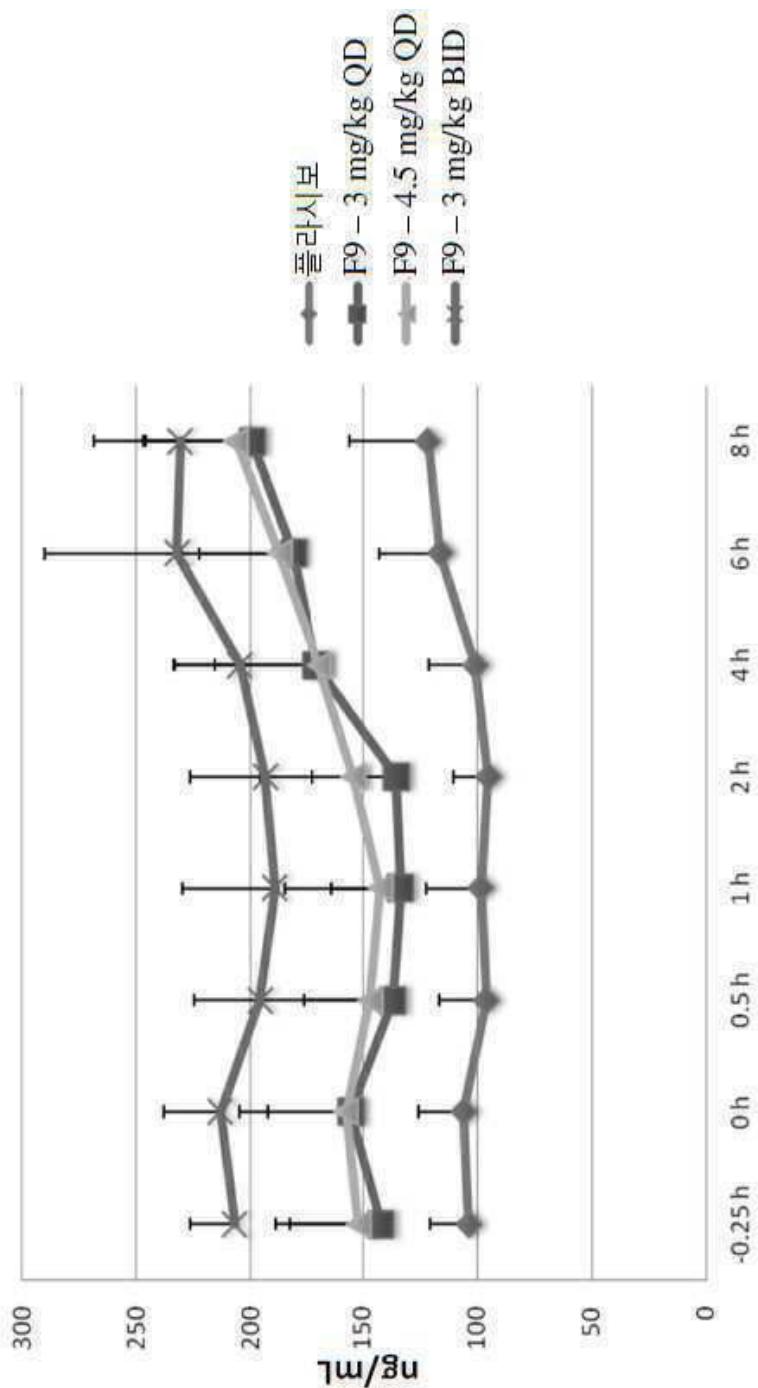
도면 64b

개의 라운드 2 투약 연구
평균 IGF-1 수준 - 4일차



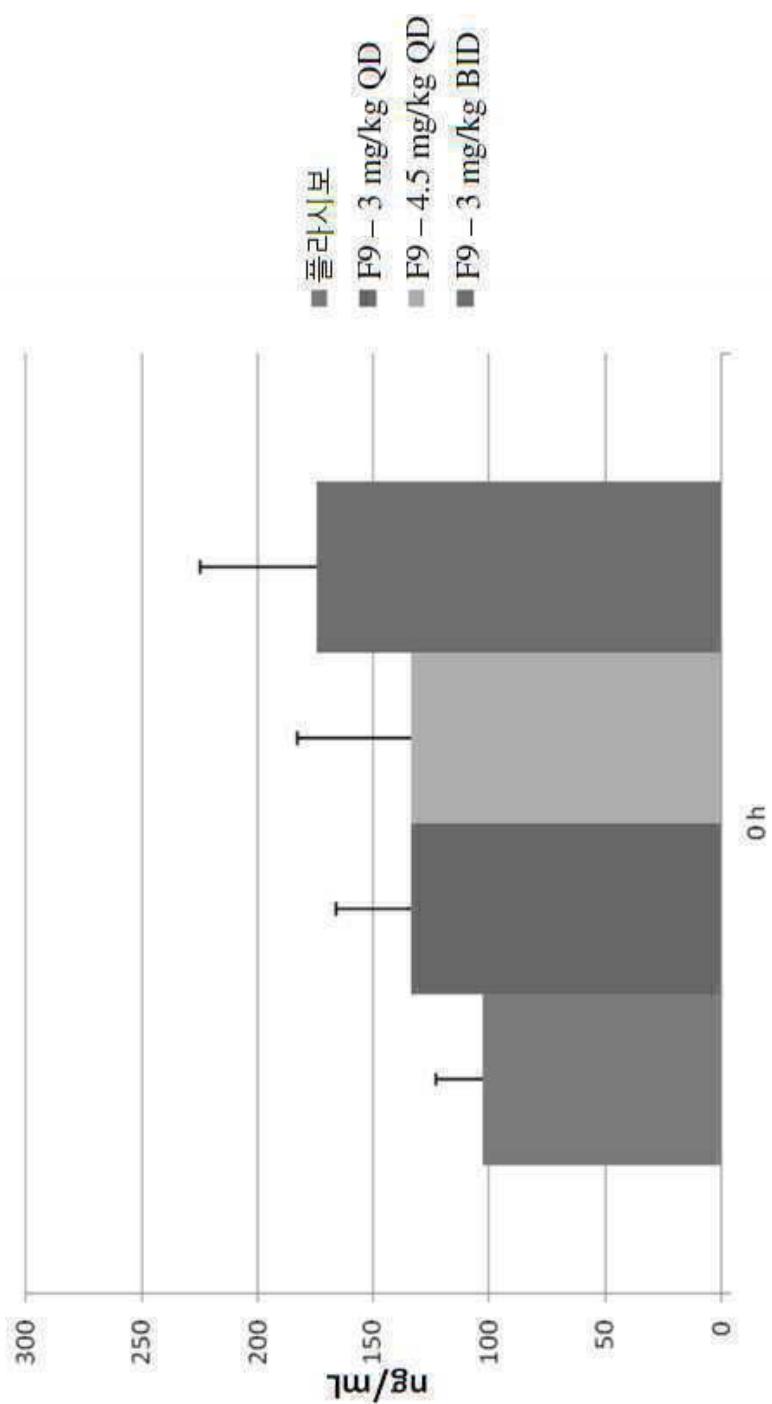
도면65

개의 라운드 2 투약 연구
평균 IGF-1 수준 - 7일차



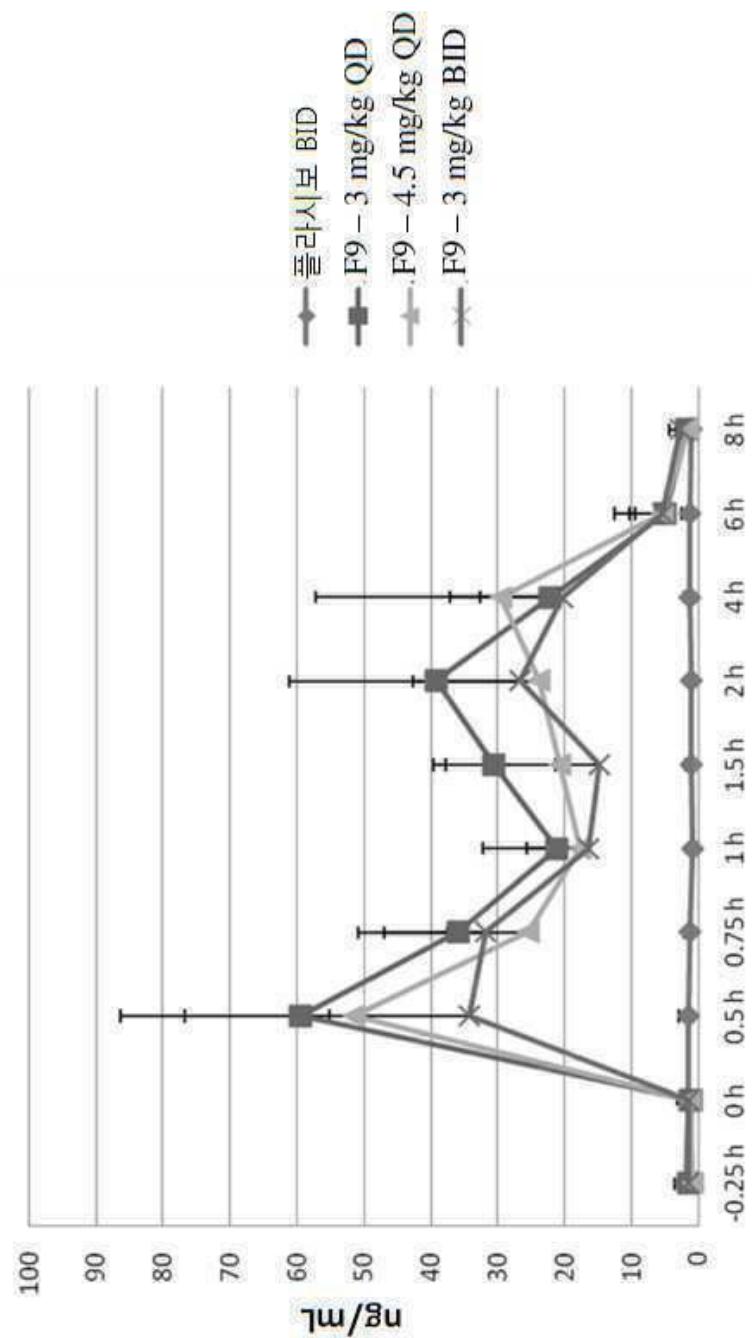
도면66

개의 라운드 2 투약 연구
평균 IGF-1 수준 - 9일차



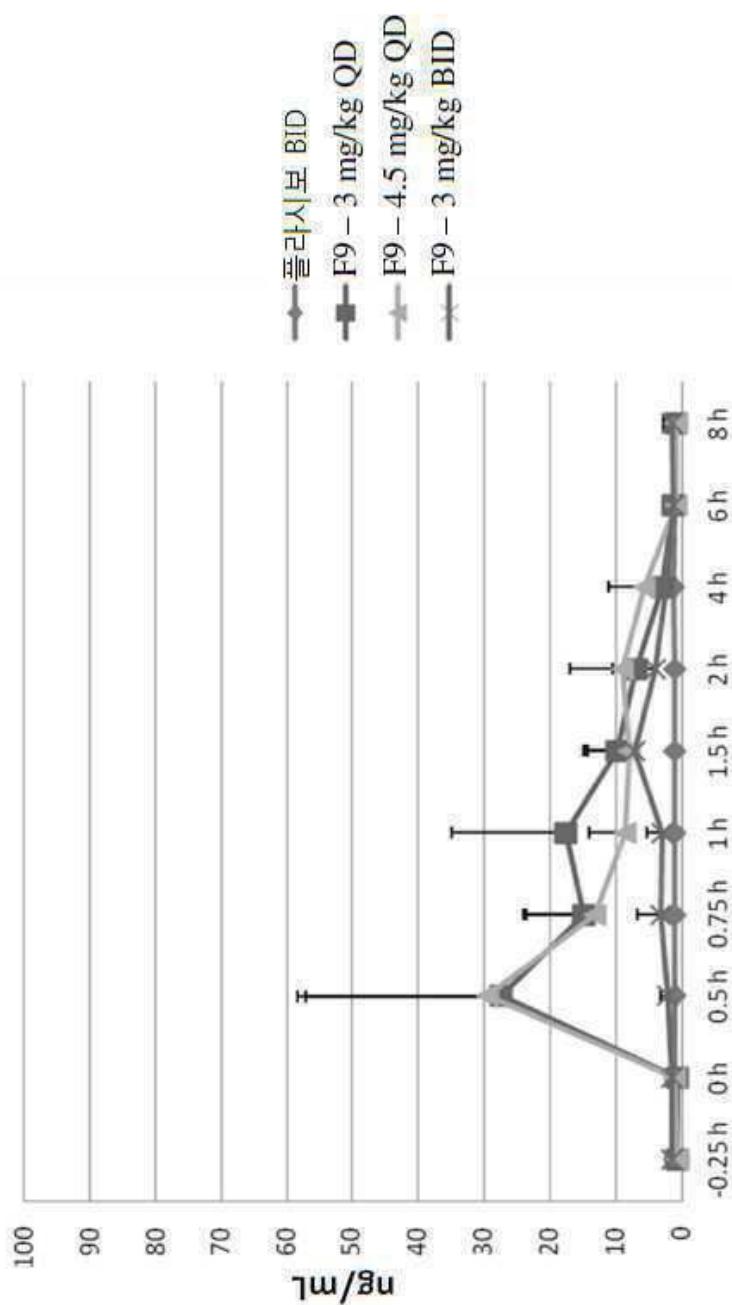
도면67

개의 라운드 2 투약 연구
평균 GH 수준 - 1일차

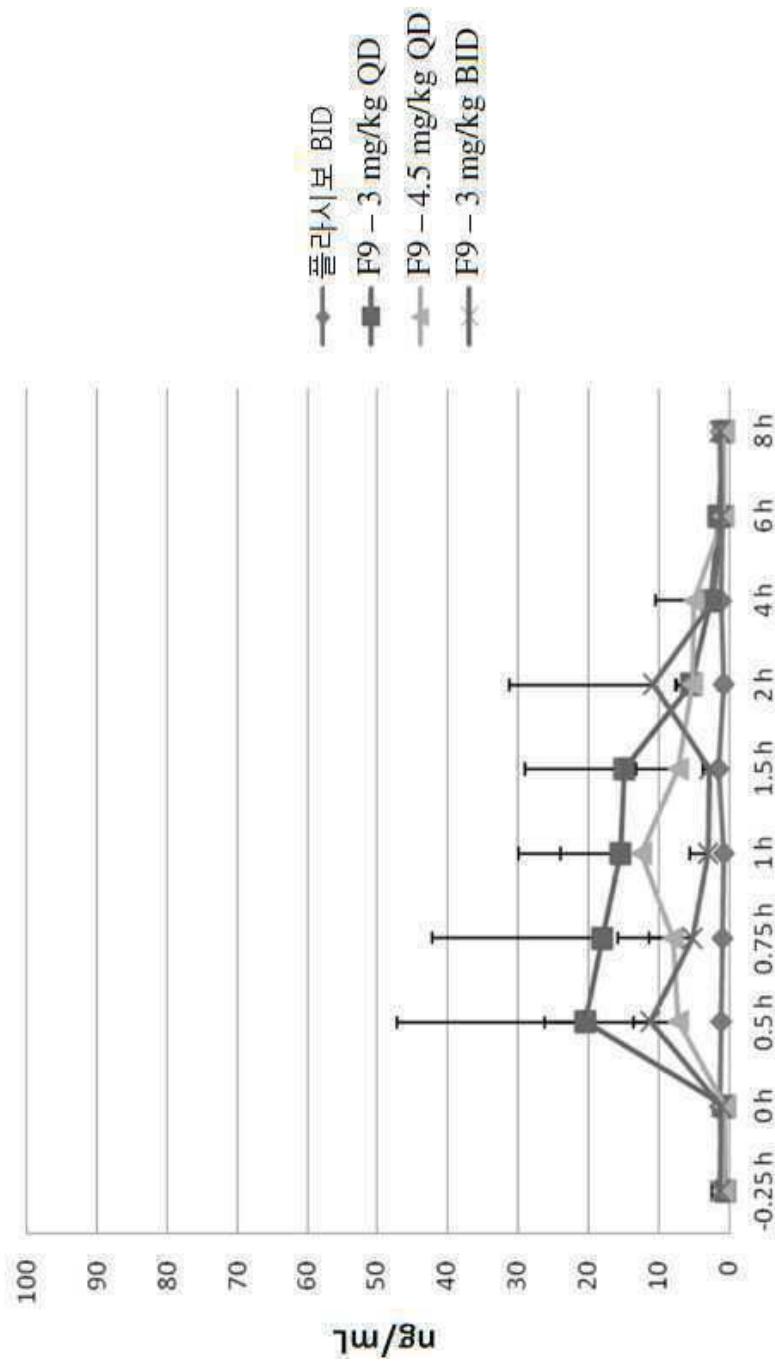


도면68

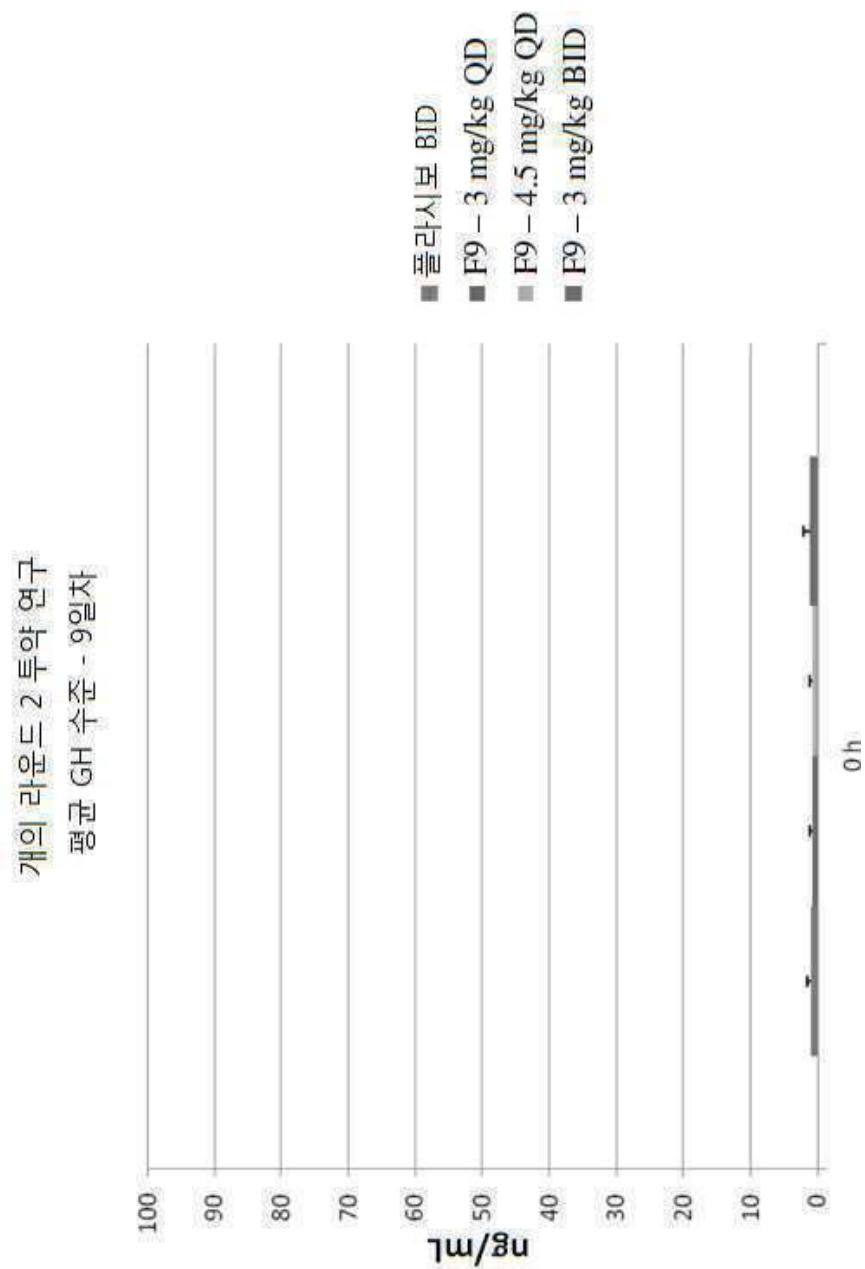
개의 라운드 2 투약 연구
평균 GH 수준 - 4일차



도면69

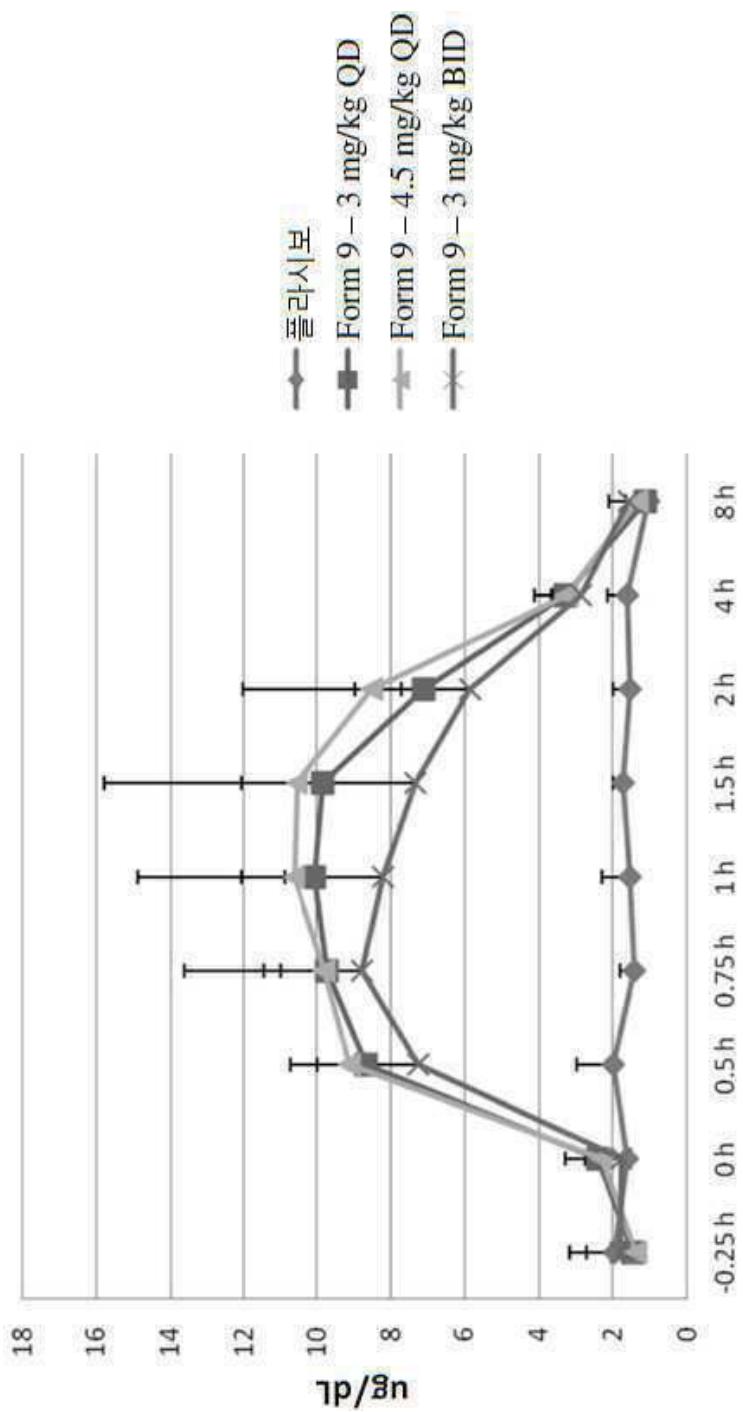
개의 라운드 2 투약 연구
평균 GH 수준 - 7일차

도면70



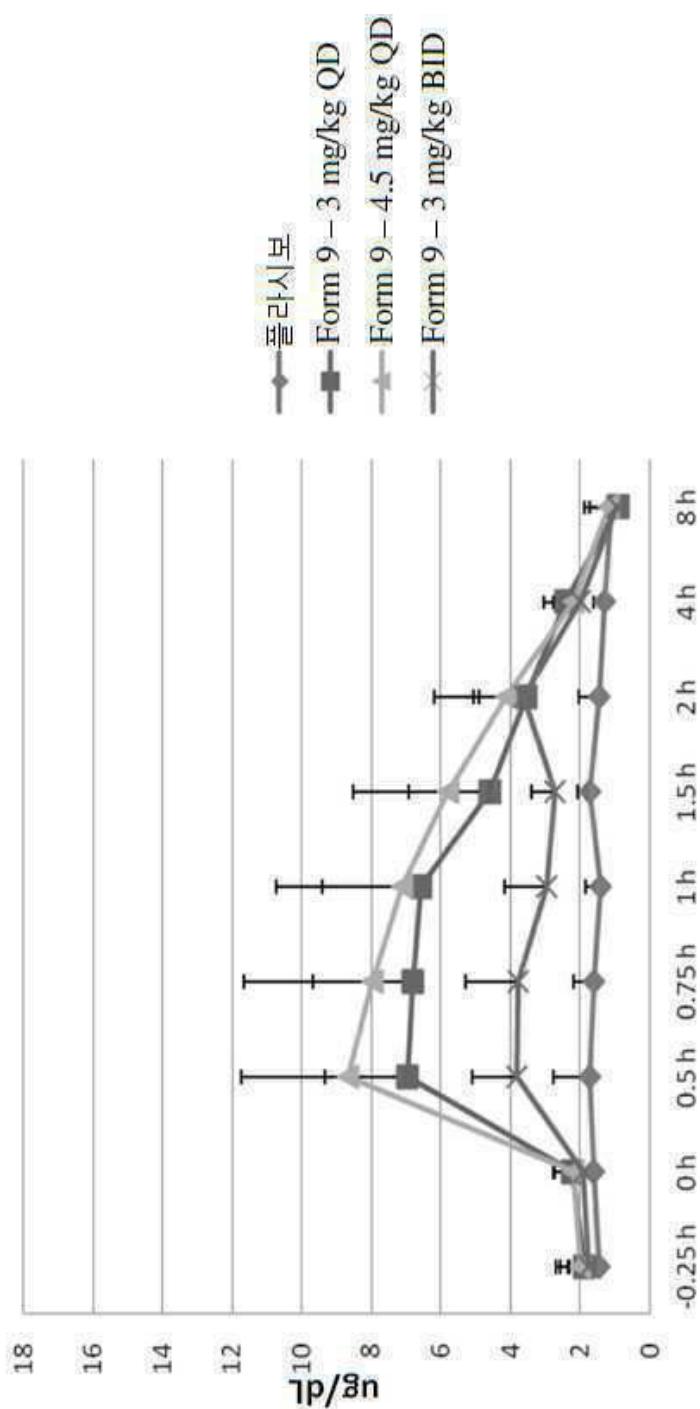
도면71

개의 라운드 2 투약 연구
평균 코티솔 수준 - 1일차



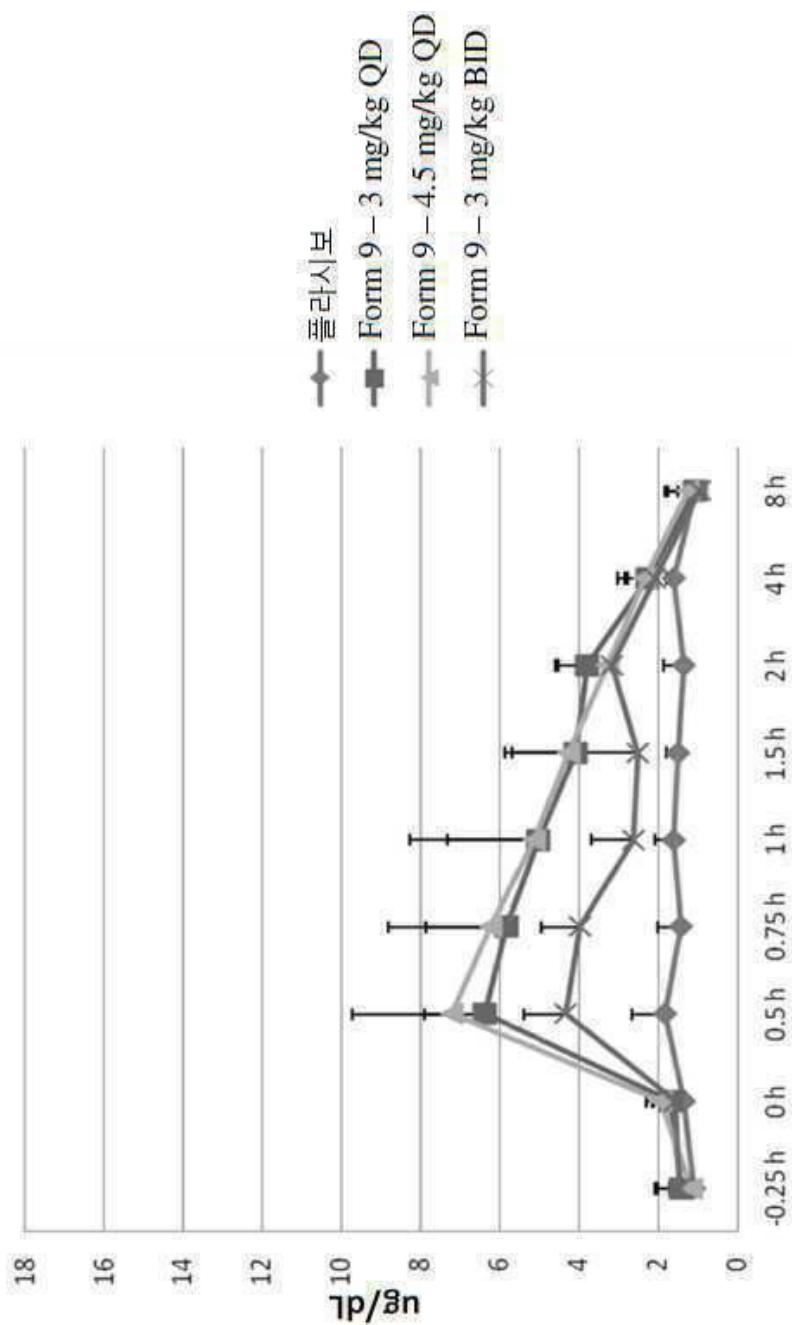
도면72

개의 라운드 2 투약 연구
평균 코티솔 수준 - 4일차



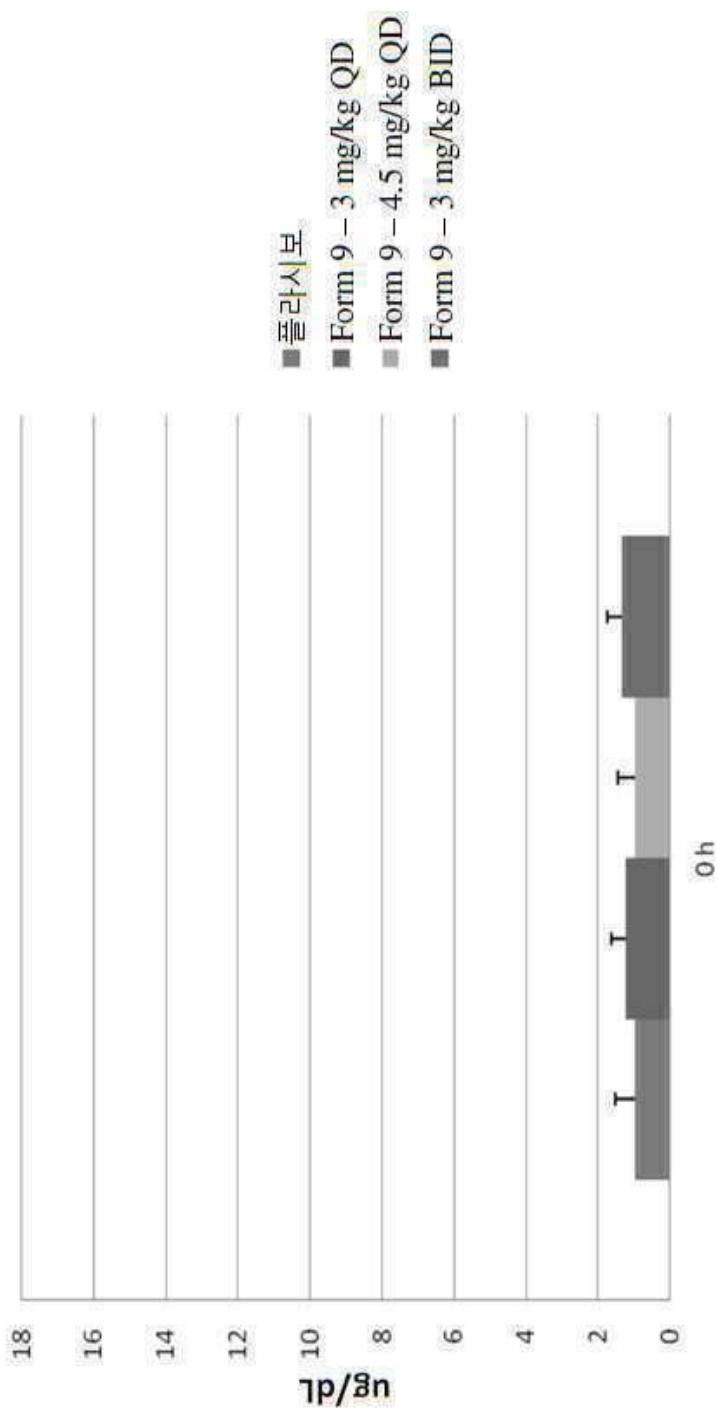
도면73

개의 라운드 2 투약 연구
평균 코티솔 수준 - 7일차

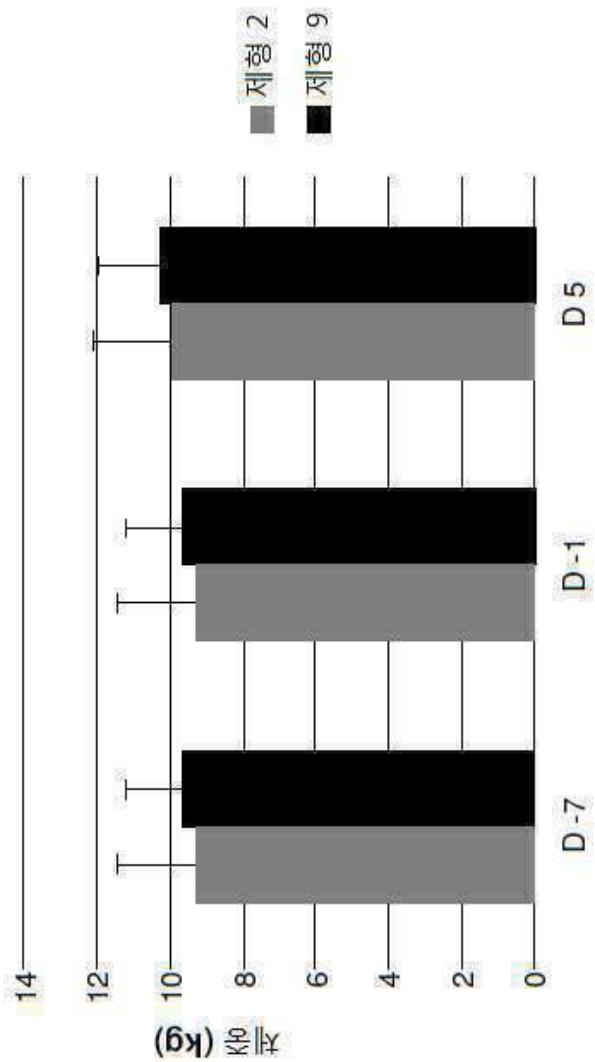


도면74

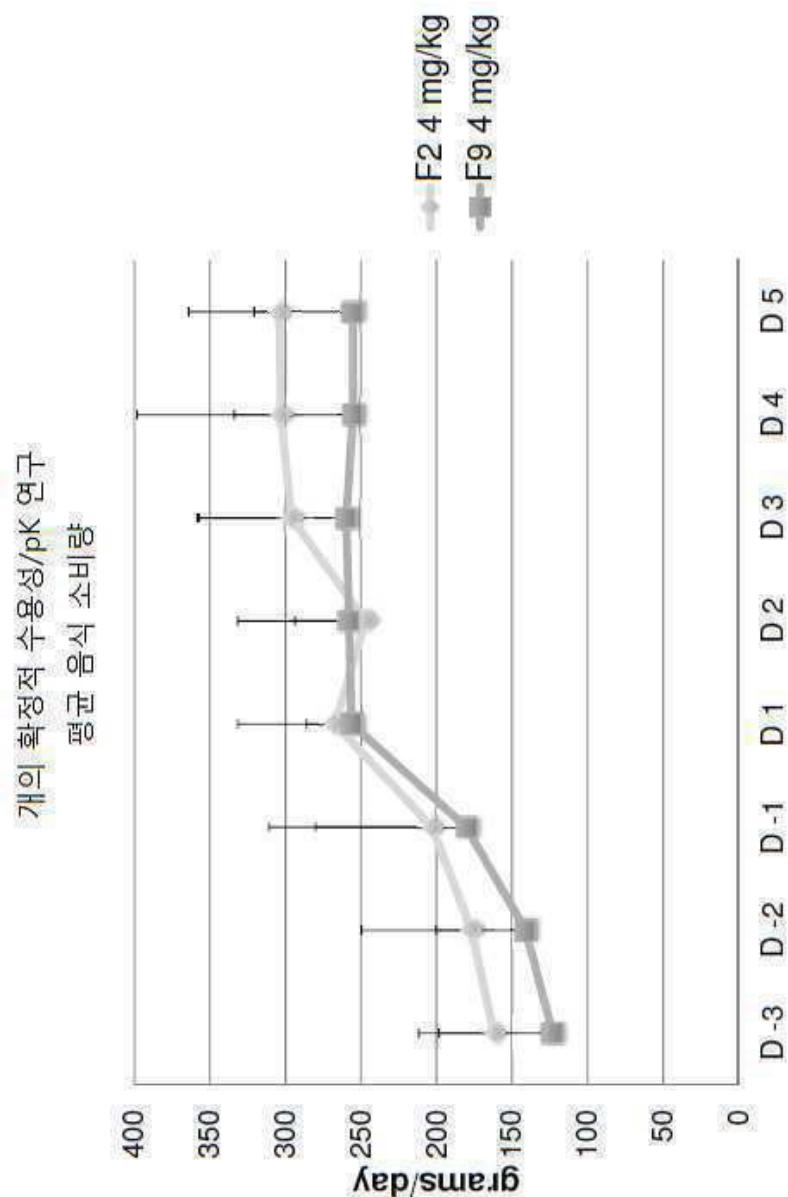
개의 라운드 2 투약 연구
평균 코티솔 수준 - 9일차



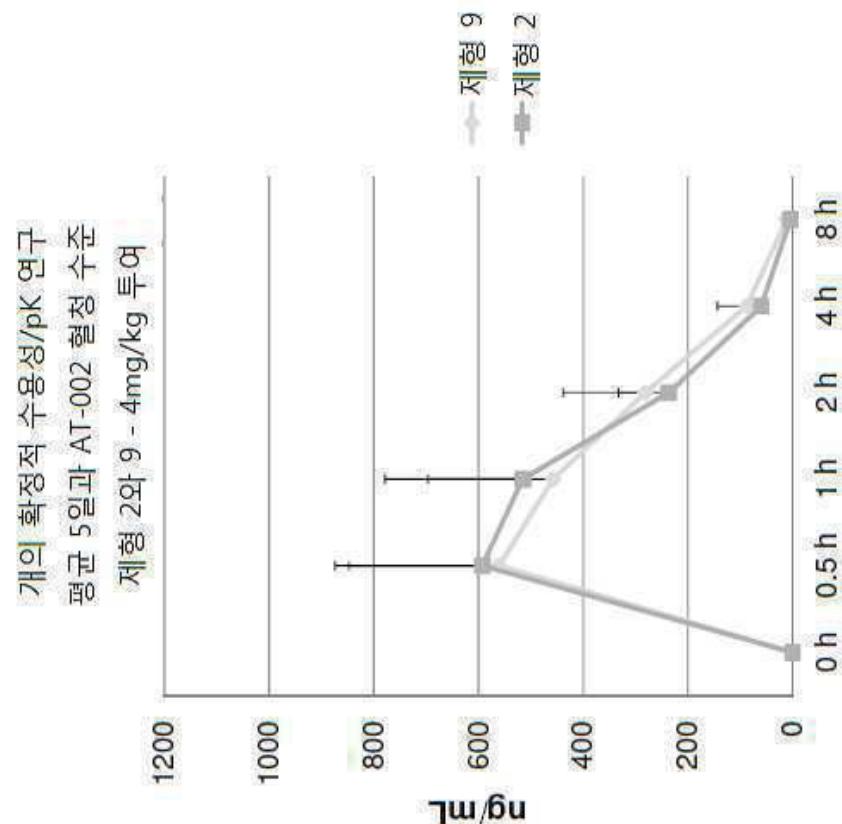
도면75

AT-002 개의 확정적 수용성/pK 연구
평균 체중 증가

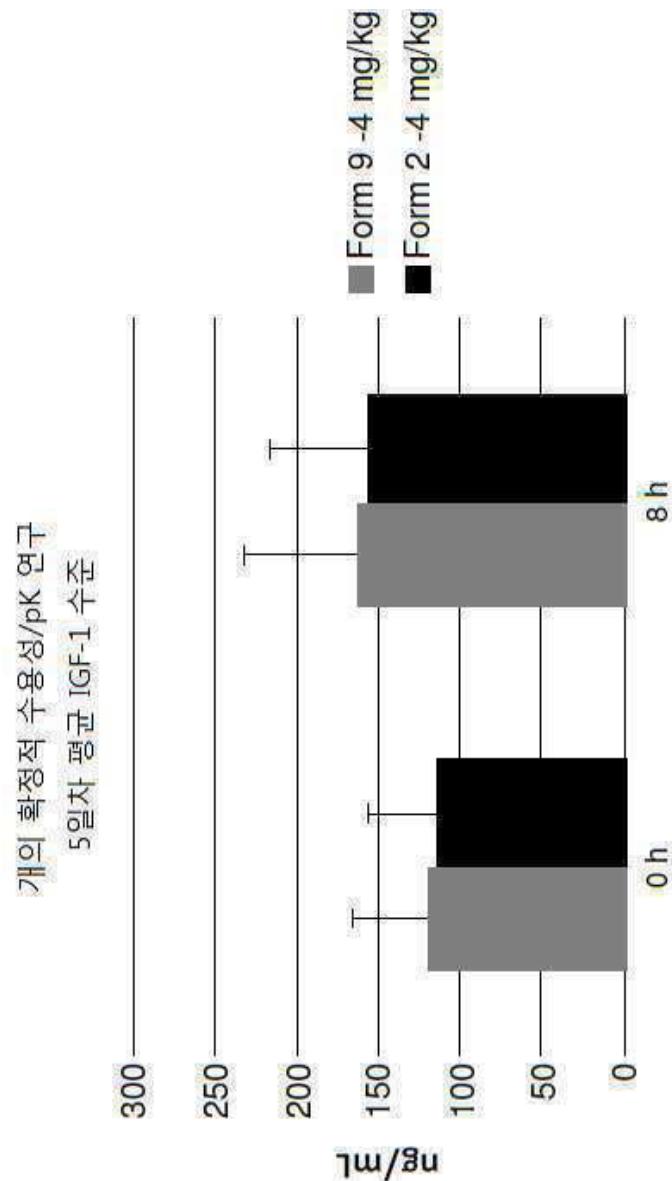
도면76



도면77



도면78



도면79

집단 1 (4 mg/kg PRT2-81):

번수	기준	관찰 동물의 수				
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
맛에 즉시 반응	잘 받아들임	4/5	0/5	3/5	4/5	0/5
	수용	1/5	4/5	2/5	0/5	3/5
	번역	0/5	1/5	0/5	1/5	2/5
	없음	5/5	4/5	5/5	5/5	4/5
고개 저음	약간	0/5	1/5	0/5	0/5	1/5
	많음	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	없음	3/5	3/5	4/5	5/5	2/5
투여 저항	약간	2/5	0/5	0/5	0/5	3/5
	강함	0/5	2/5	1/5	0/5	0/5
	관찰 안됨	4/5	0/5	1/5	1/5	2/5
	혀를 날름 거림	0/5	3/5	2/5	2/5	1/5
임상적 관찰	입/입술을 부딪치다	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5
	약간의 침흘림	0/5	0/5	1/5	0/5	2/5
	과도한 침흘림	0/5	1/5	1/5	0/5	0/5
	찡그림	1/5	1/5	0/5	1/5	0/5

도면80

집단 2 (4 mg/kg 새로운 제형 #2 [0.05% 보존제]):

번수	기준	관찰 동물의 수				
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
맛에 즉시 반응	잘 받아드림	5/5	1/5	1/5	3/5	0/5
	수용	0/5	1/5	3/5	2/5	5/5
	번악	0/5	3/5	1/5	0/5	0/5
	없음	3/5	4/5	4/5	4/5	4/5
고개 저음	약간	2/5	0/5	1/5	1/5	1/5
	많음	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5
투여 저항	없음	4/5	1/5	1/5	3/5	2/5
	약간	1/5	0/5	1/5	1/5	3/5
	강함	0/5	4/5	3/5	1/5	0/5
관찰 안됨	3/5	0/5	1/5	1/5	0/5	
	혀를 날름거림	1/5	0/5	0/5	0/5	3/5
임상적 관찰	입/입술을 부딪치다	0/5	1/5	0/5	1/5	0/5
	약간의 침흘림	1/5	1/5	3/5	1/5	2/5
	과도한 침흘림	0/5	3/5	1/5	1/5	0/5
	찡그림	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5

도면81

집단3 (4 mg/kg PERT2-86):

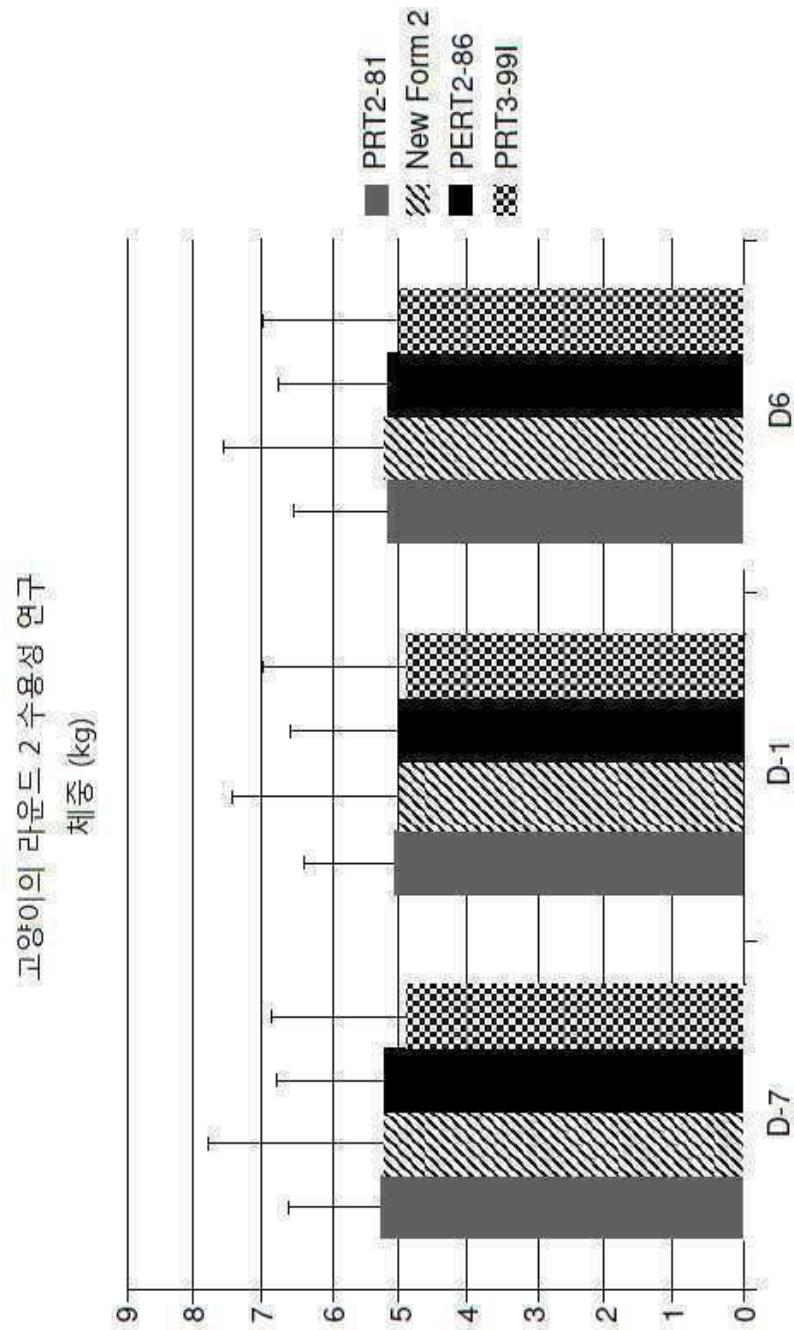
번수	기준	관찰 동물의 수				
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
맞아 즉시 반응	잘 받아드림	4 / 5	2 / 5	3 / 5	1 / 5	0 / 5
	수용	1 / 5	0 / 5	1 / 5	4 / 5	2 / 5
	비약	0 / 5	3 / 5	1 / 5	0 / 5	3 / 5
	여과	4 / 5	2 / 5	4 / 5	4 / 5	2 / 5
고개 저음	약간	1 / 5	3 / 5	1 / 5	1 / 5	3 / 5
	많음	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	여과	3 / 5	0 / 5	3 / 5	3 / 5	3 / 5
	약간	2 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5	2 / 5
투여 저항	강한	0 / 5	4 / 5	2 / 5	2 / 5	0 / 5
	관찰 안됨	2 / 5	1 / 5	2 / 5	1 / 5	0 / 5
	혀를 날려거림	0 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5	2 / 5
	입/입술을 부딪치다	1 / 5	1 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5
임상적 관찰	약간의 침흘림	1 / 5	1 / 5	2 / 5	1 / 5	3 / 5
	과도한 침흘림	0 / 5	2 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5
	찡그림	1 / 5	0 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5

도면82

집단 4 (4 mg/kg PRT3-991):

번수	기준	관찰 동물의 수				
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
맛에 즉시 반응	잘 받아드림	1 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	0 / 5
	수용	3 / 5	2 / 5	3 / 5	1 / 5	3 / 5
	반악	1 / 5	3 / 5	1 / 5	3 / 5	2 / 5
	부음	2 / 5	2 / 5	2 / 5	3 / 5	3 / 5
고개 저음	약간	3 / 5	1 / 5	2 / 5	1 / 5	1 / 5
	많음	0 / 5	2 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
투여 저항	여울	3 / 5	1 / 5	1 / 5	4 / 5	2 / 5
	약간	2 / 5	2 / 5	4 / 5	0 / 5	3 / 5
	강한	0 / 5	2 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5
	관찰 안됨	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
임상적 관찰	혀를 날름거림	2 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	2 / 5
	입/입술을 부딪치다	1 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5	1 / 5
	약간의 침흘림	1 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
	과도한 침흘림	0 / 5	3 / 5	3 / 5	0 / 5	1 / 5
	찡그림	1 / 5	1 / 5	0 / 5	3 / 5	0 / 5

도면83



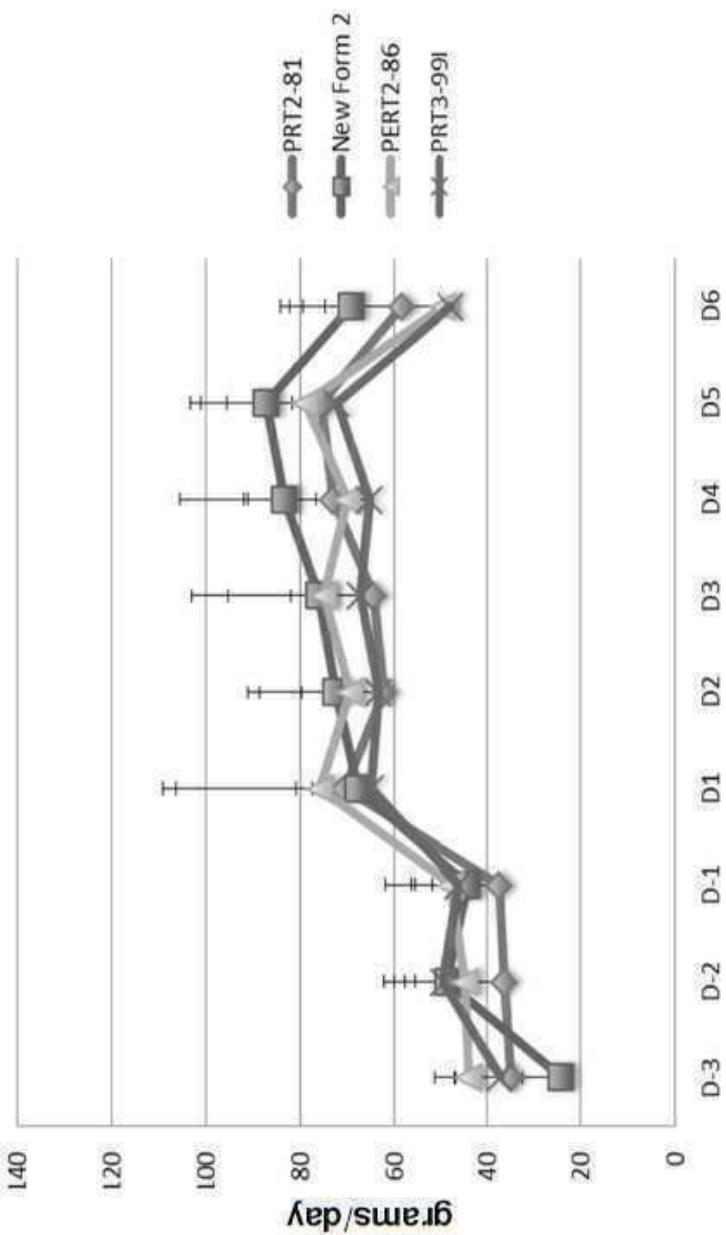
도면84

집단 ID (성별)	적용기간 평균 (g)	투여후 평균 (g)	평균 차이 (g)	적용기간 평균 (g/kg)	투여후 평균 (g/kg)	평균 차이 (g/kg)
1 (수컷)	40	73	33	6.5	11.9	5.3
1 (암컷)	30	59	29	8.3	16.2	7.9
2 (수컷)	42	78	36	5.4	10.3	4.9
2 (암컷)	34	75	41	10.9	23.3	12.4
3 (수컷)	46	78	32	7.5	13.2	5.6
3 (암컷)	45	57	12	13.0	16.5	3.6
4 (수컷)	44	69	25	6.1	9.7	3.6
4 (암컷)	45	60	15	13.2	17.7	4.5

도면85

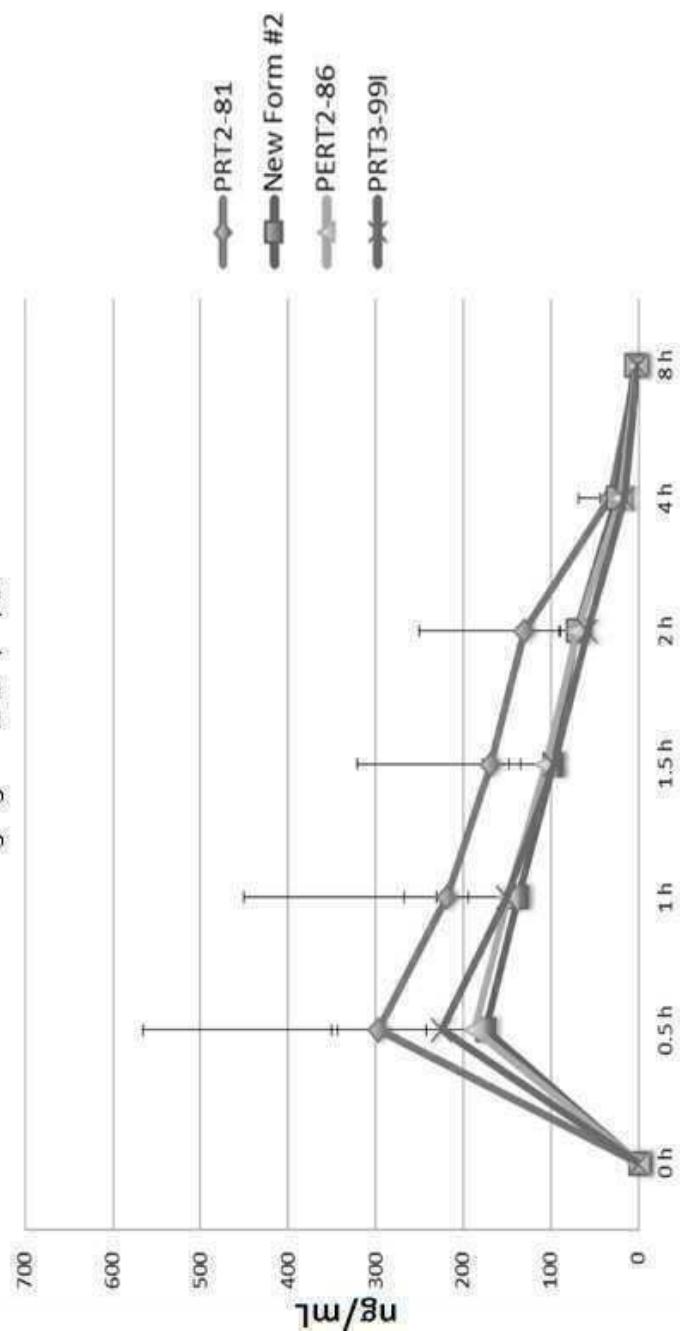
집단	Day -3	Day -2	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
1	35.0 \pm 11.5	36.2 \pm 23.7	37.4 \pm 18.0	70.4 \pm 36.1	62.0 \pm 26.5	64.4 \pm 30.7	73.0 \pm 32.4	75.4 \pm 27.8	58.2 \pm 21.2
	24.2 \pm 8.2	48.5 \pm 7.0	44.0 \pm 12.3	67.6 \pm 13.2	72.4 \pm 7.3	76.0 \pm 6.0	83.2 \pm 7.9	87.2 \pm 8.3	69.2 \pm 12.9
2	43.8 \pm 7.4	44.6 \pm 13.1	47.6 \pm 14.3	75.8 \pm 33.3	69.4 \pm 21.7	75.0 \pm 28.1	70.0 \pm 21.9	78.8 \pm 22.1	49.4 \pm 34.6
	37.0 \pm 9.8	49.4 \pm 12.8	46.0 \pm 5.8	65.0 \pm 12.4	63.2 \pm 8.7	67.0 \pm 9.8	65.2 \pm 11.5	72.0 \pm 9.6	47.6 \pm 27.1
3									
4									

도면86

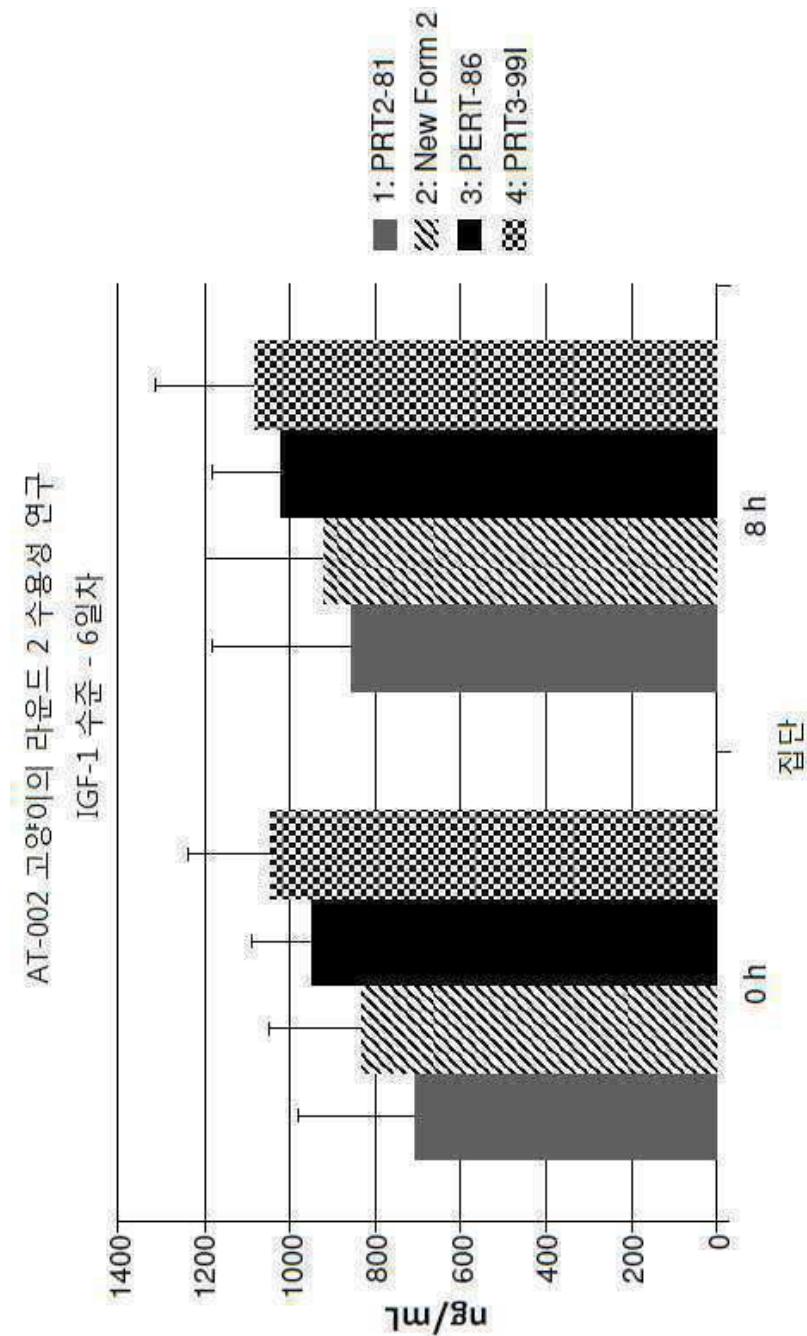
고양이의 라운드 2 수용성 연구
음식 섭취량 (g)

도면87

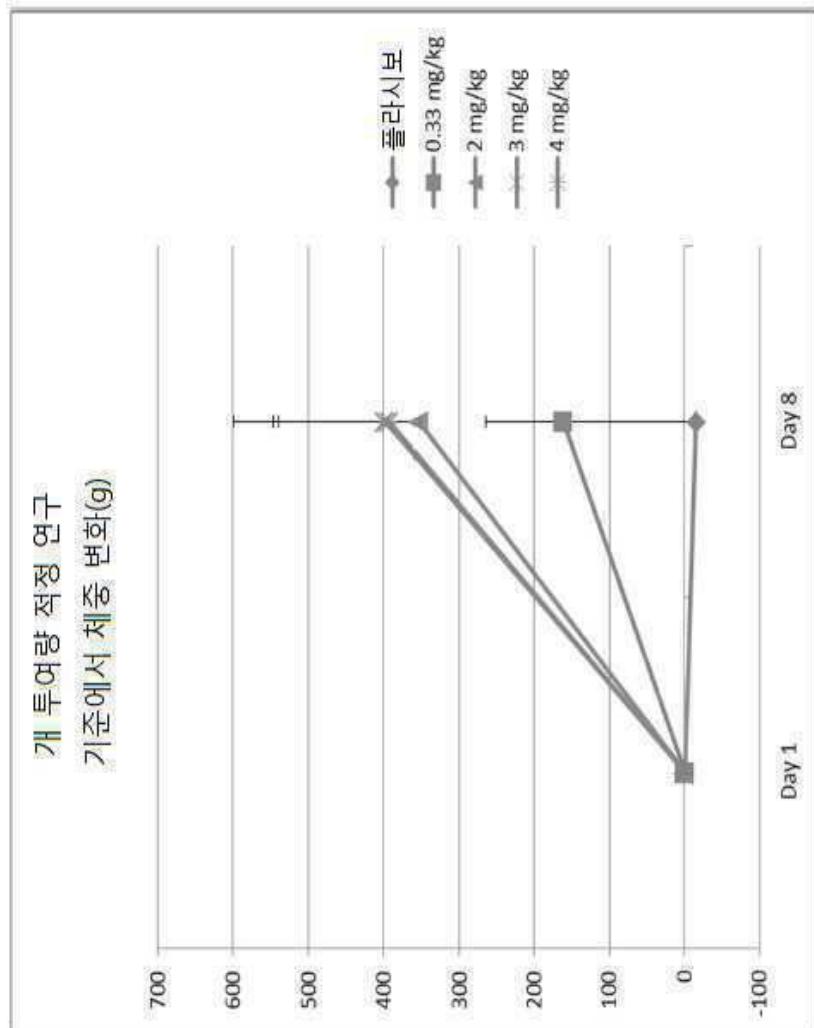
고양이의 라운드 2 수용성 연구
 AT-002 혈청 수준 - 6일자
 4mg/kg 1x 일일 투여량



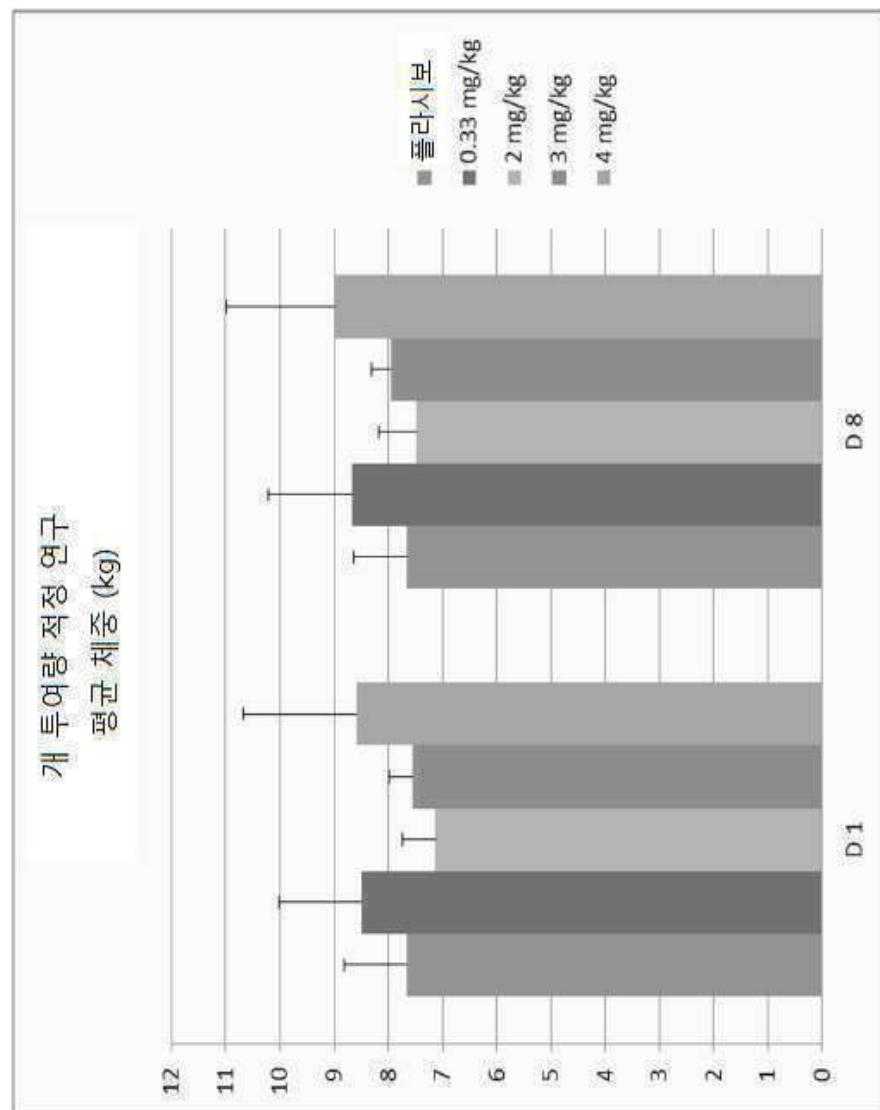
도면88



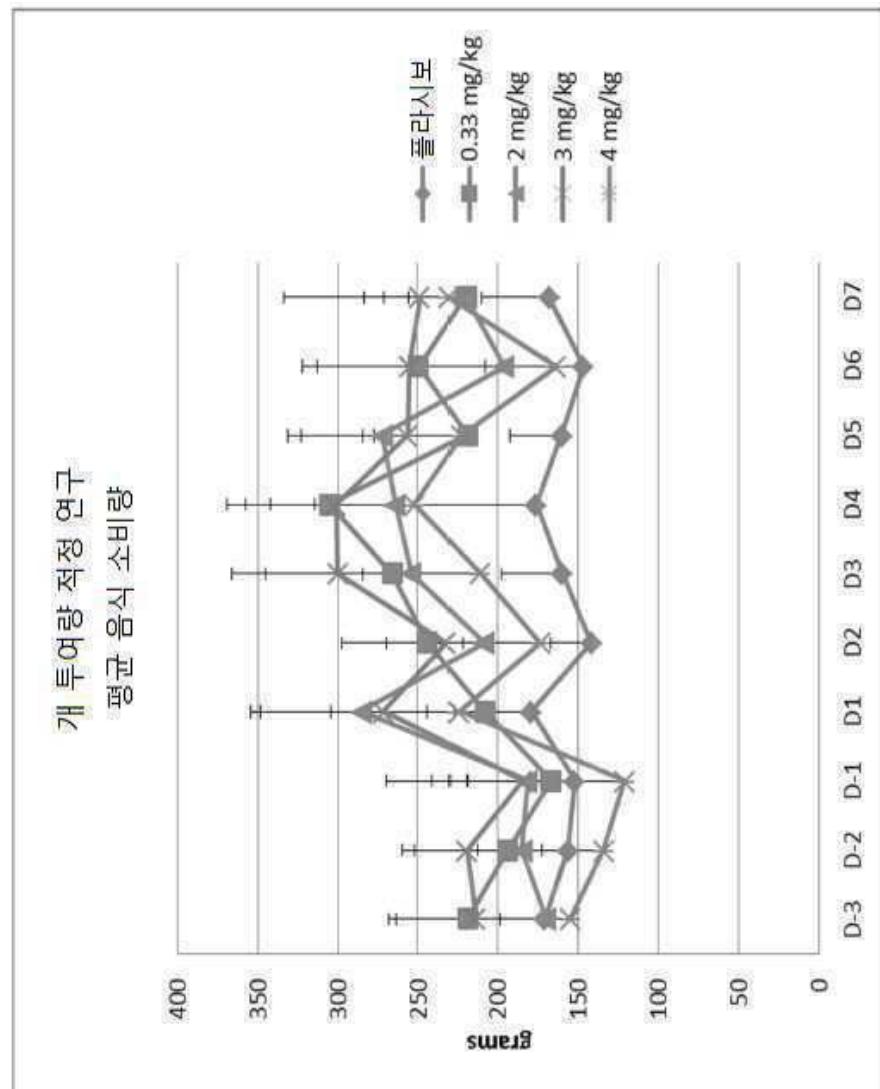
도면89



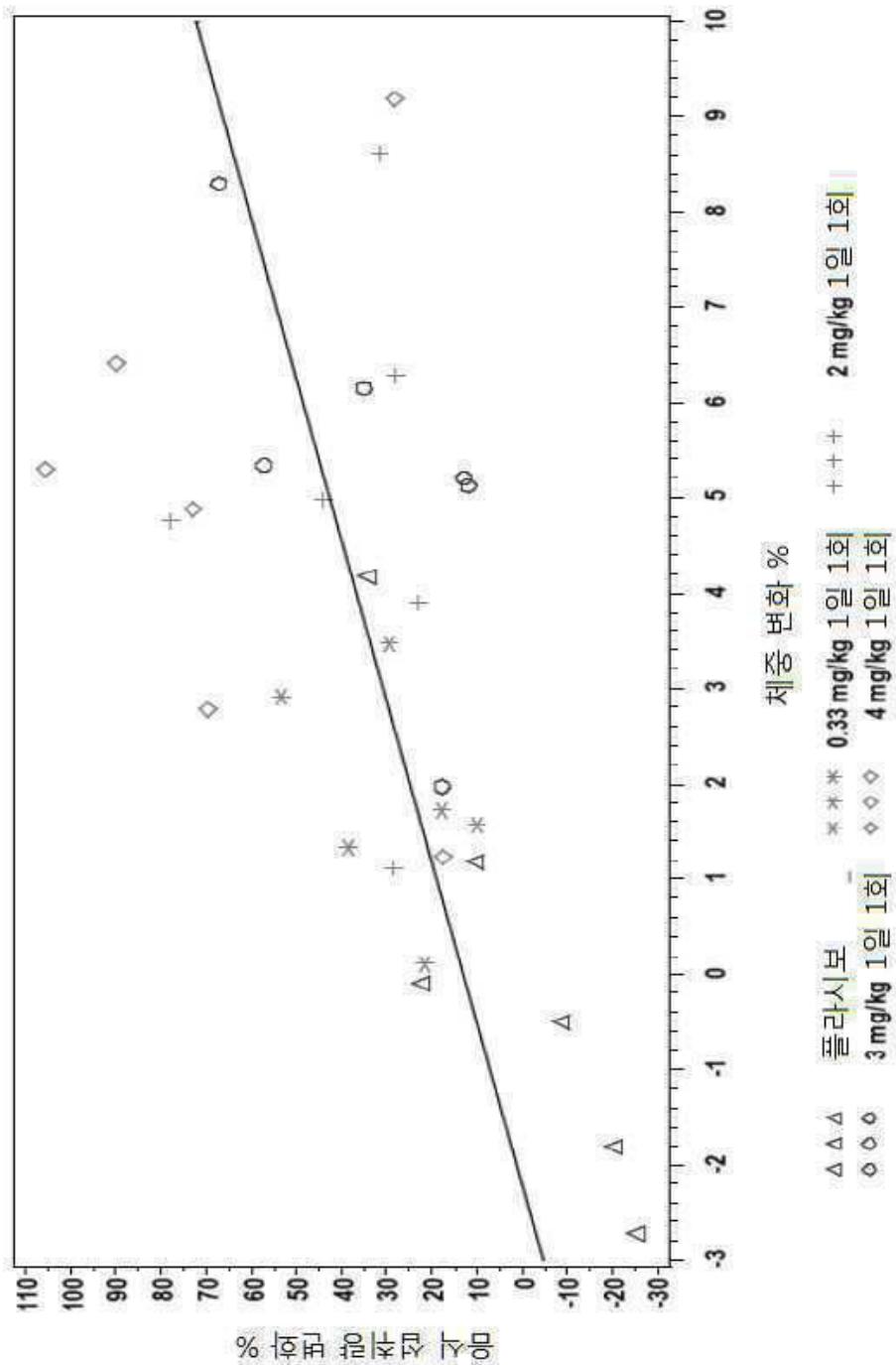
도면90



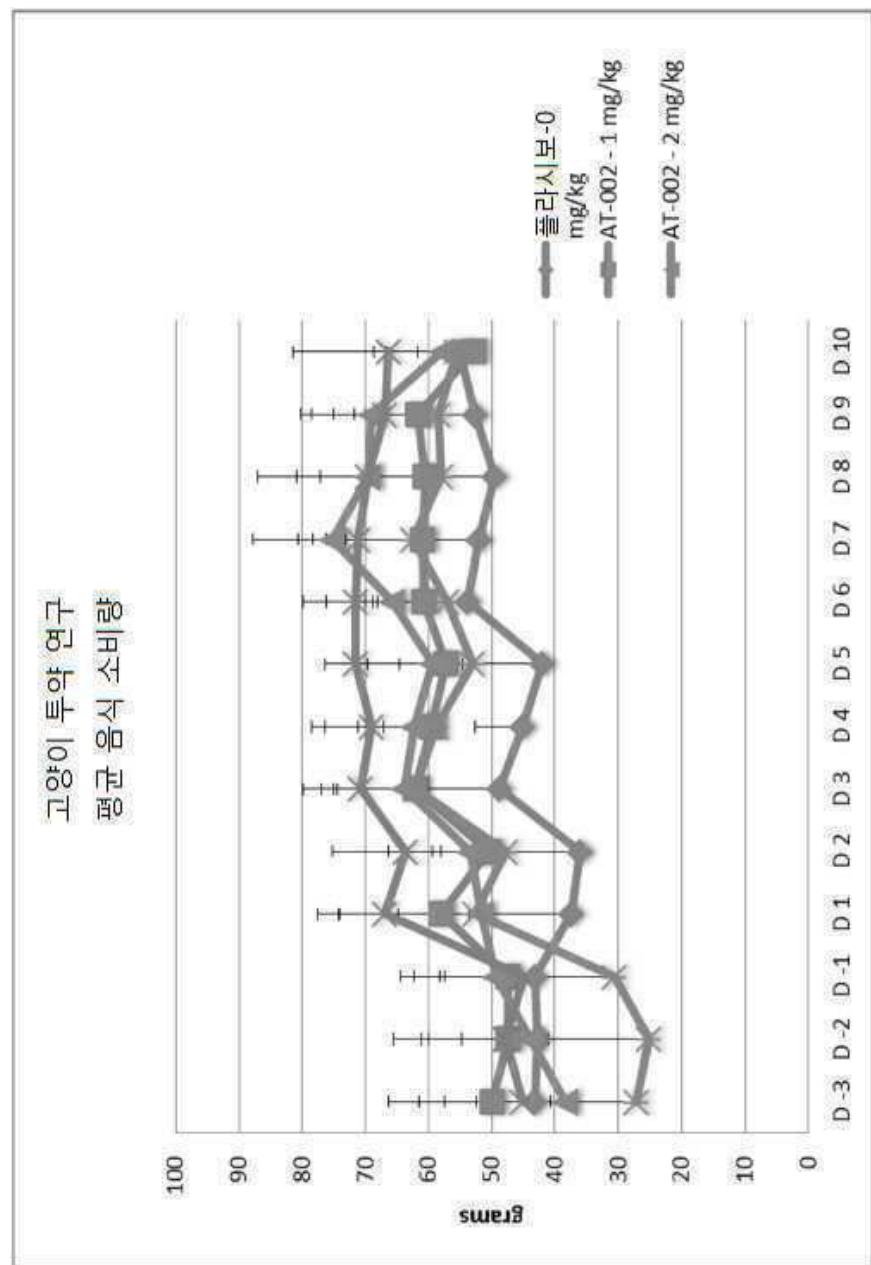
도면91



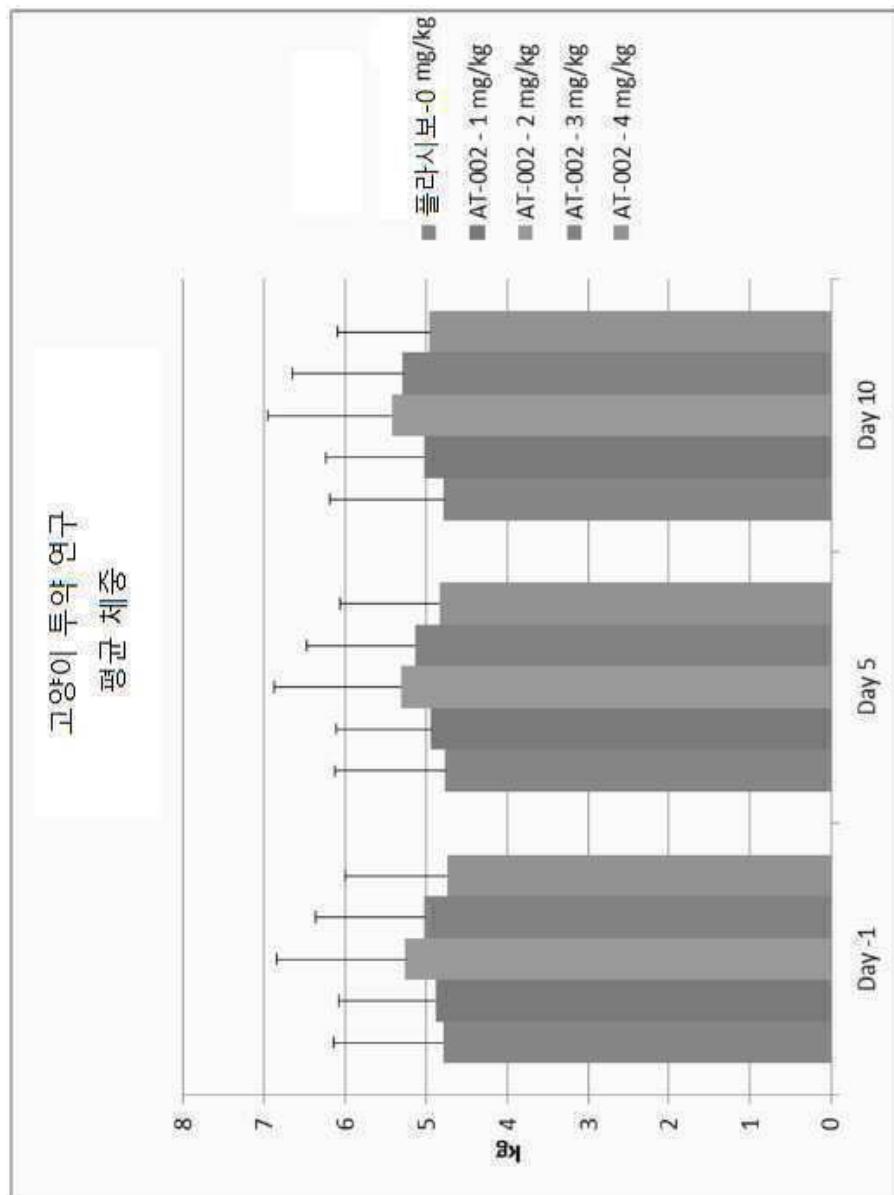
도면92



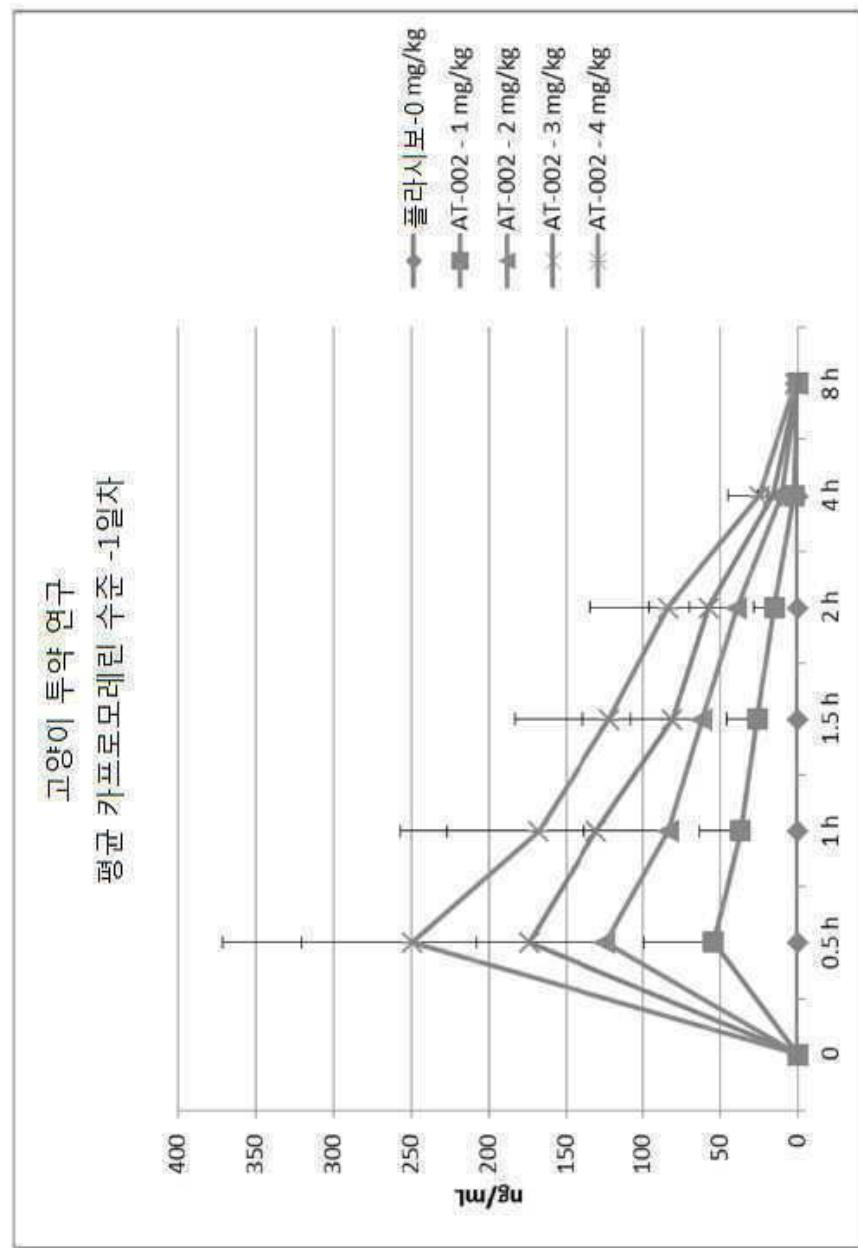
도면93



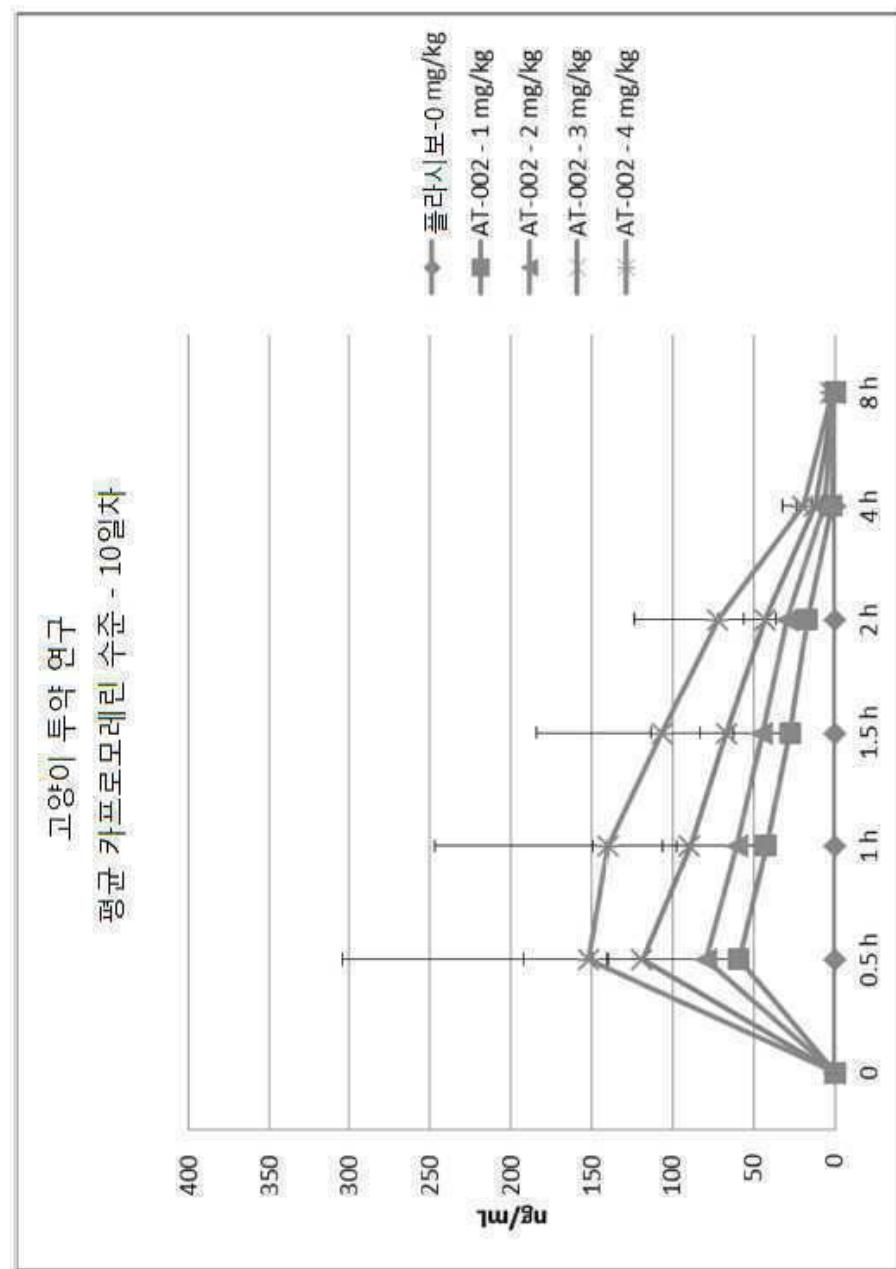
도면94



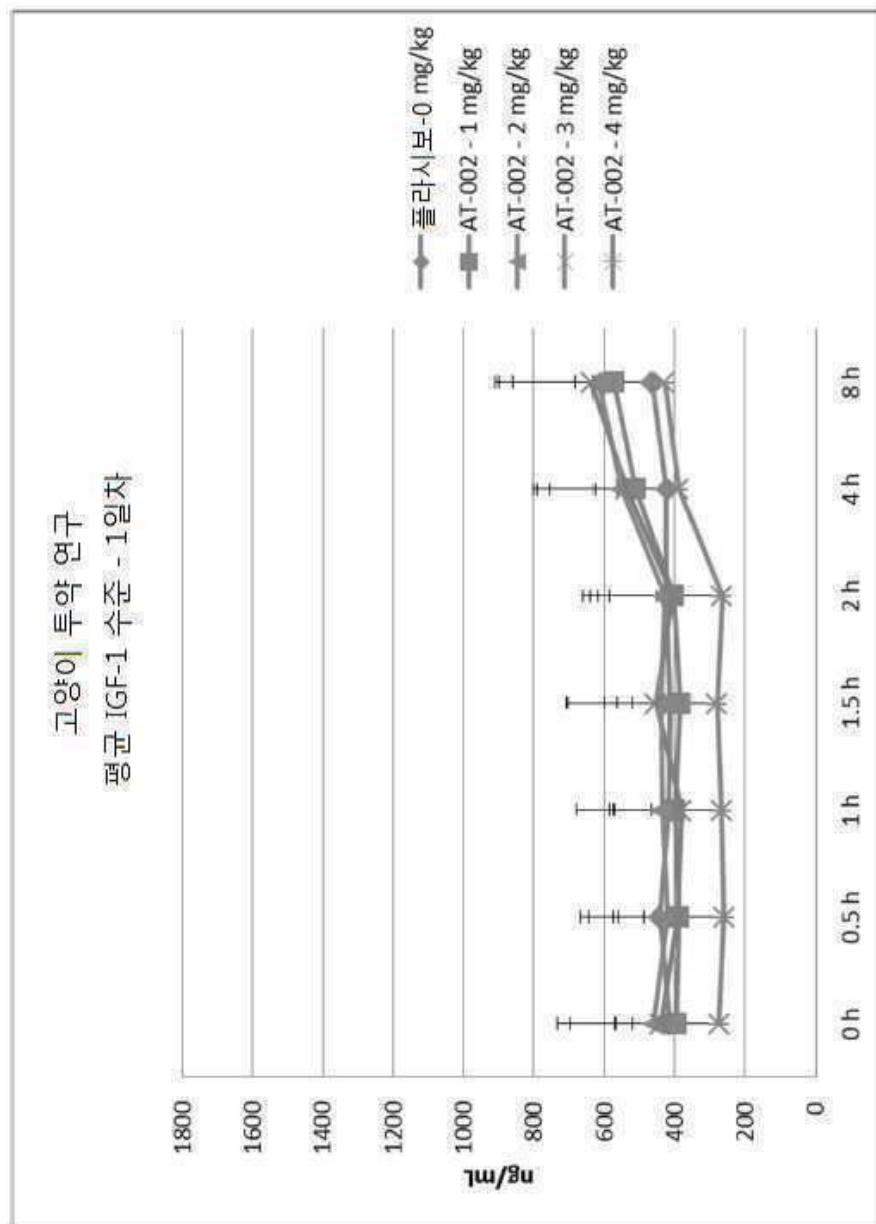
도면95



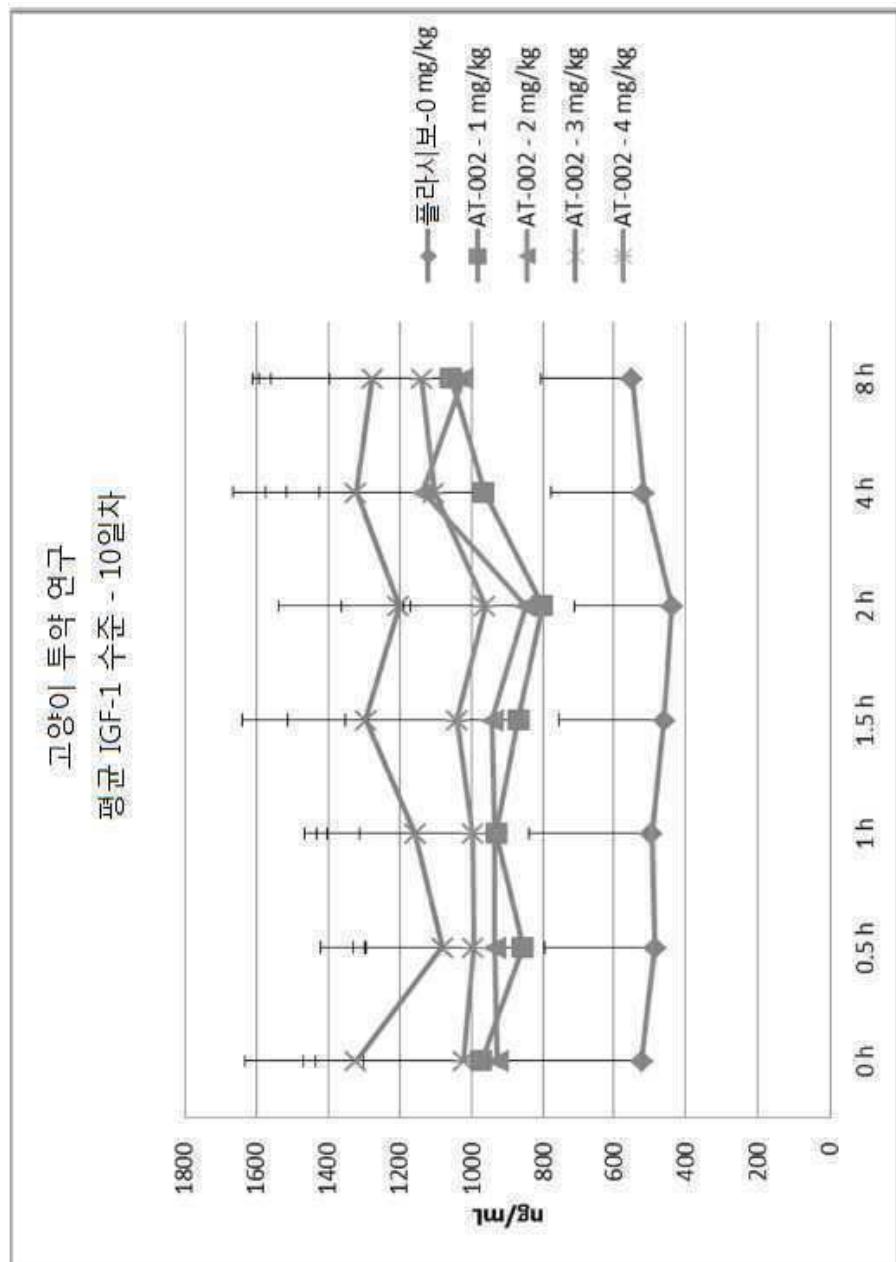
도면96



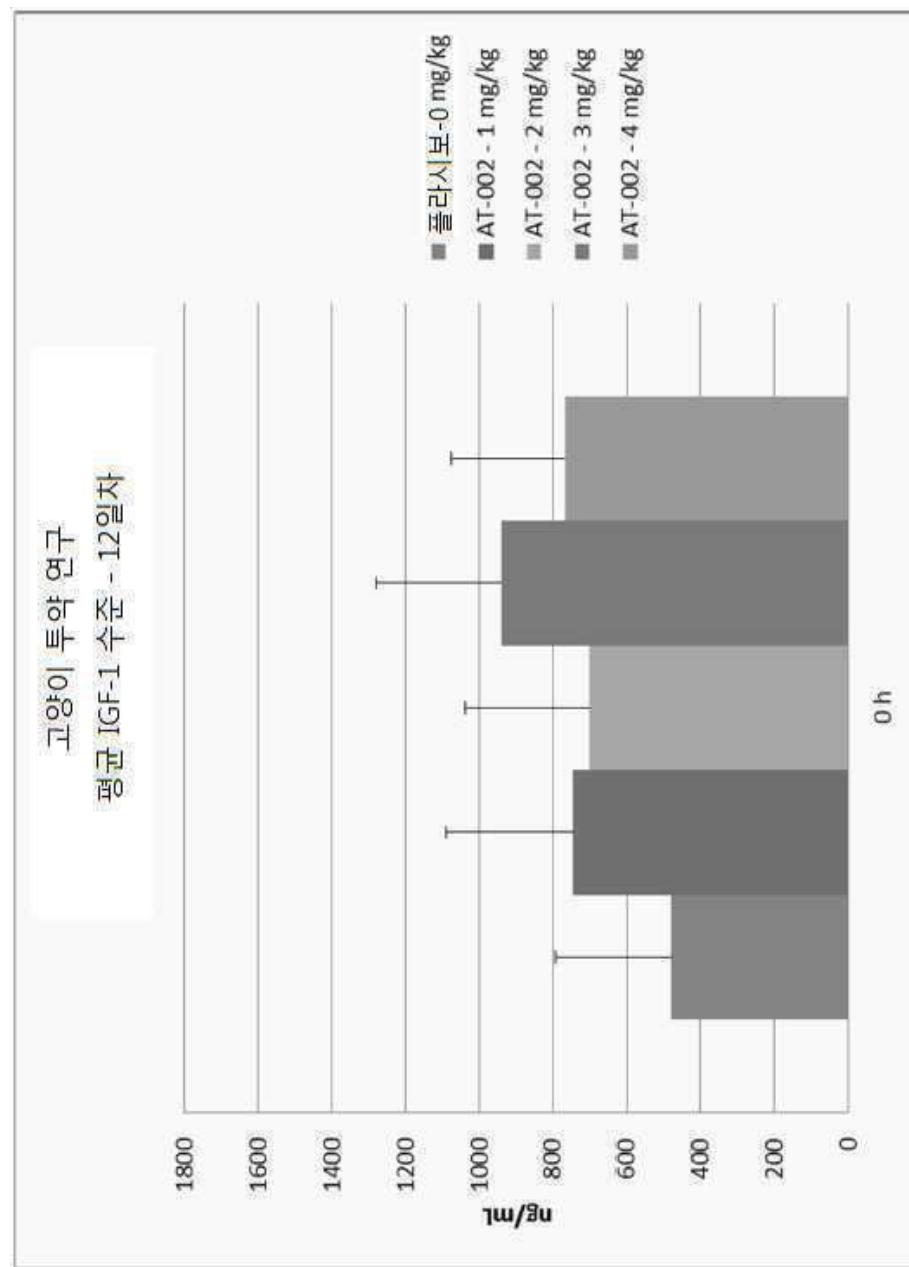
도면97



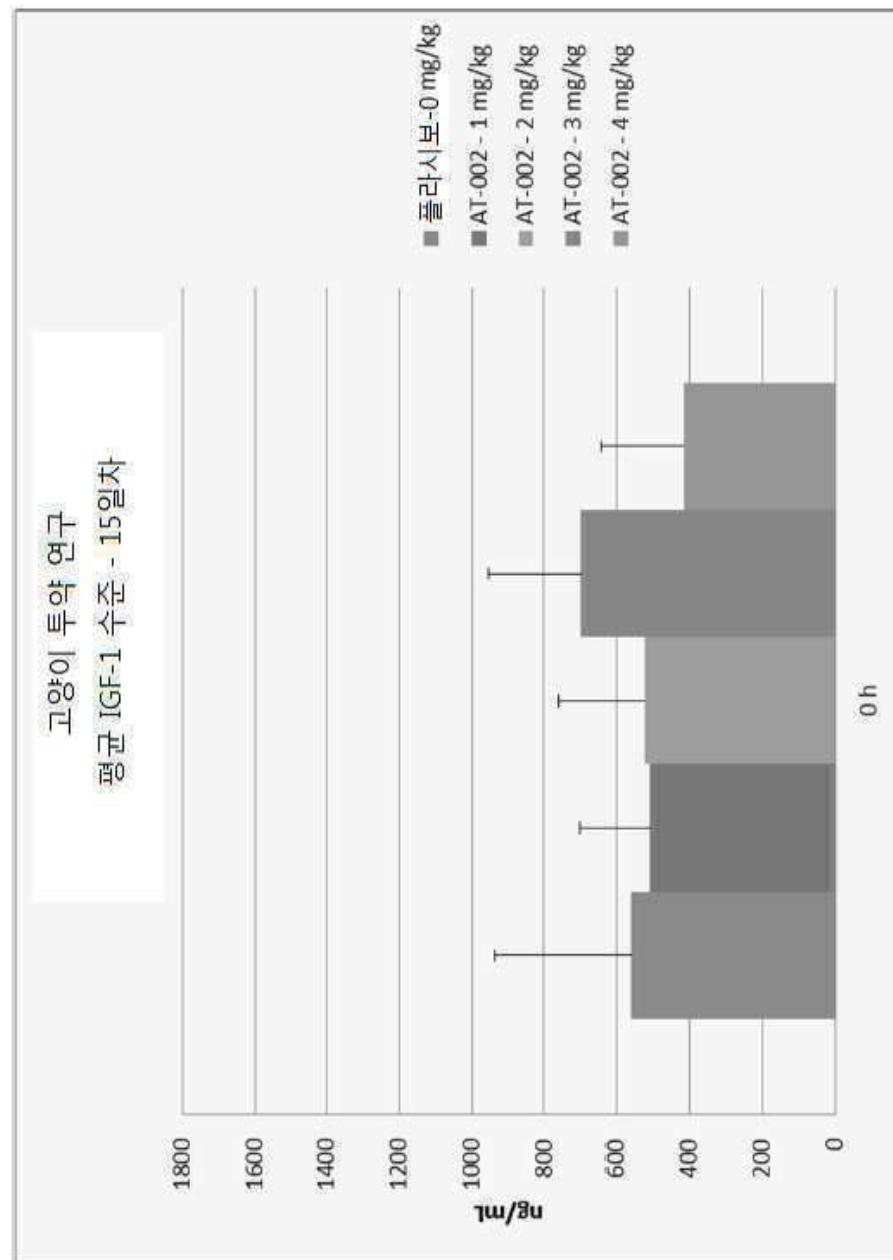
도면98



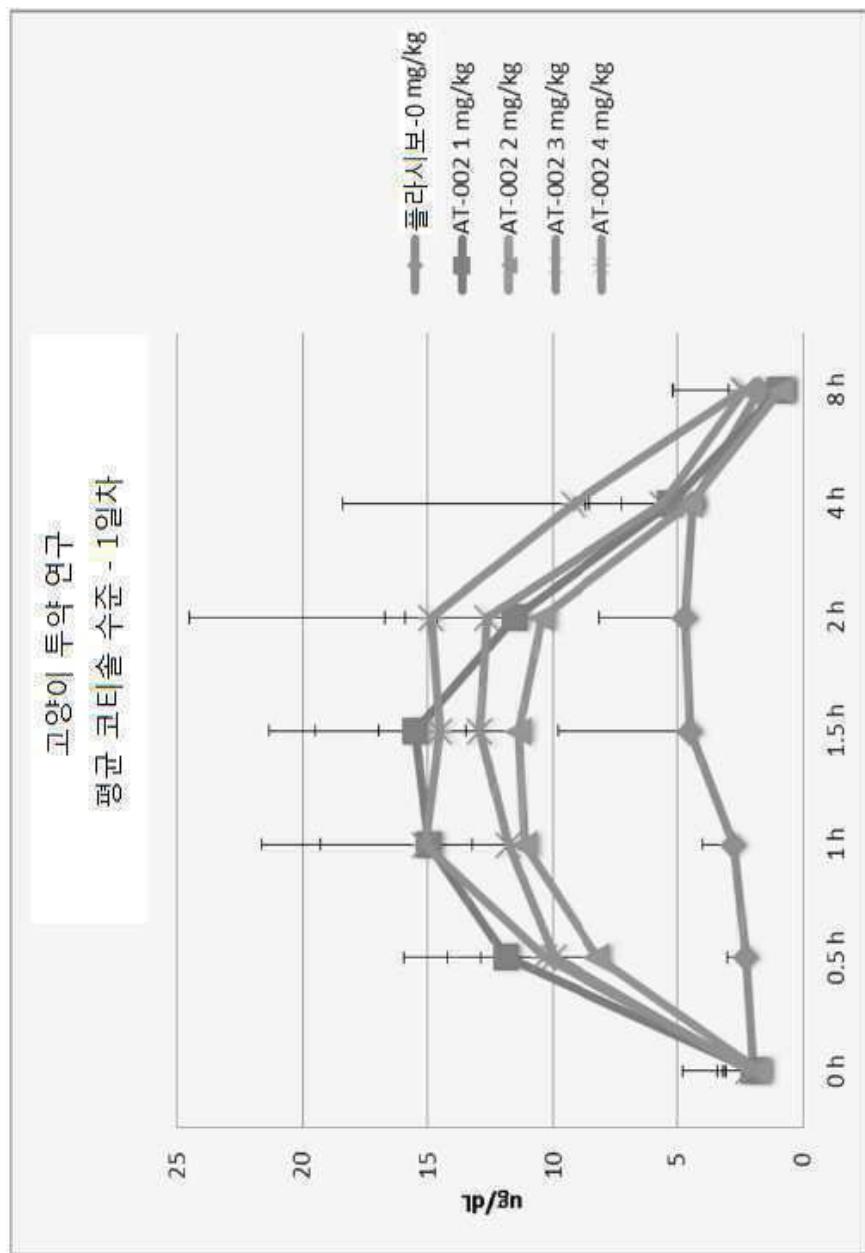
도면99



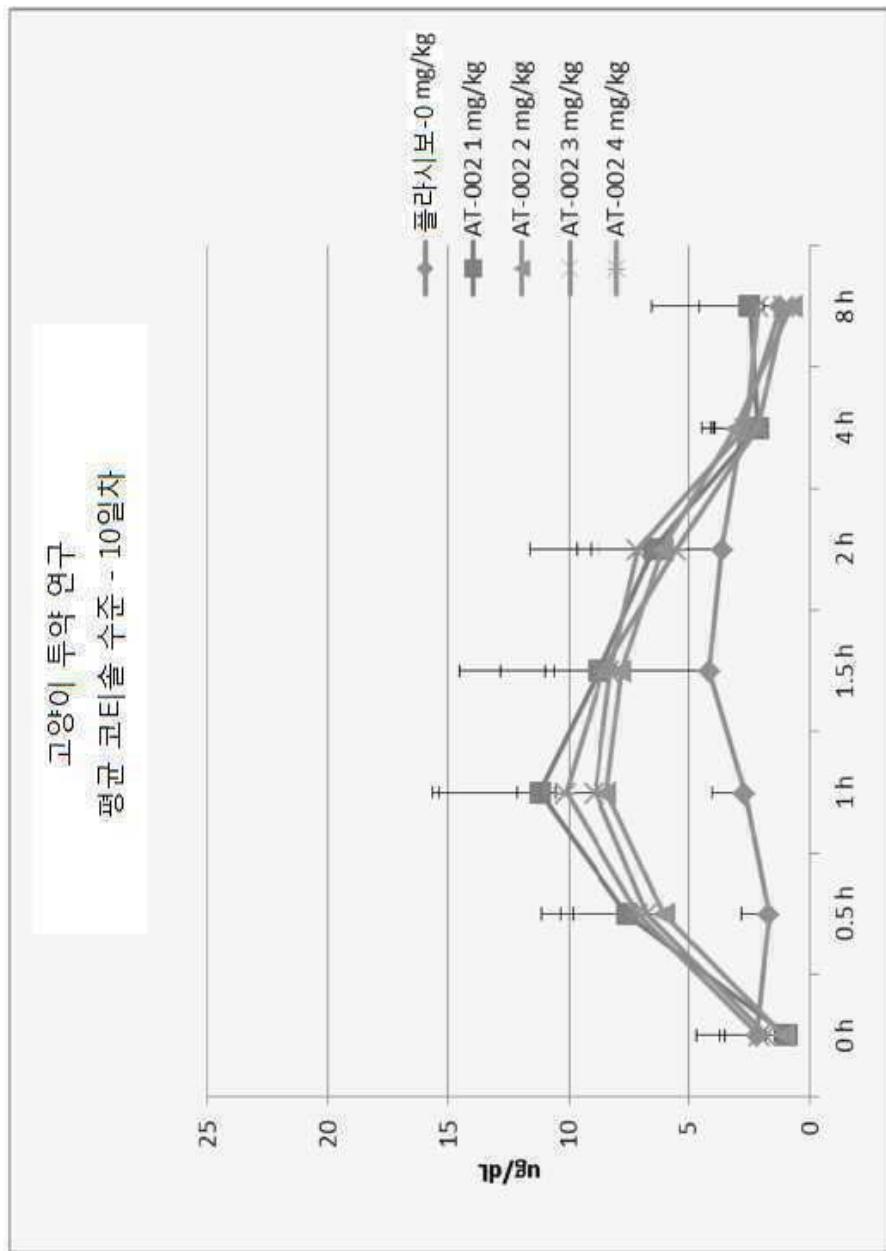
도면100



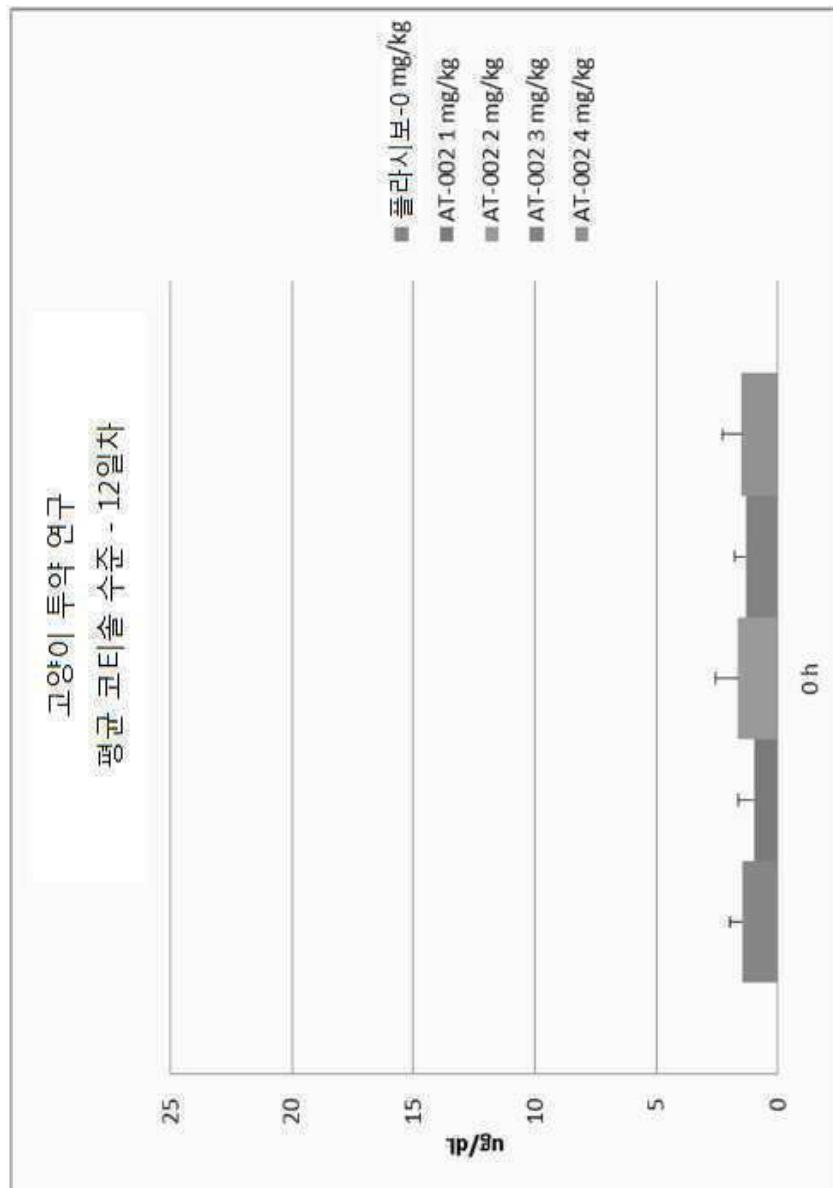
도면101



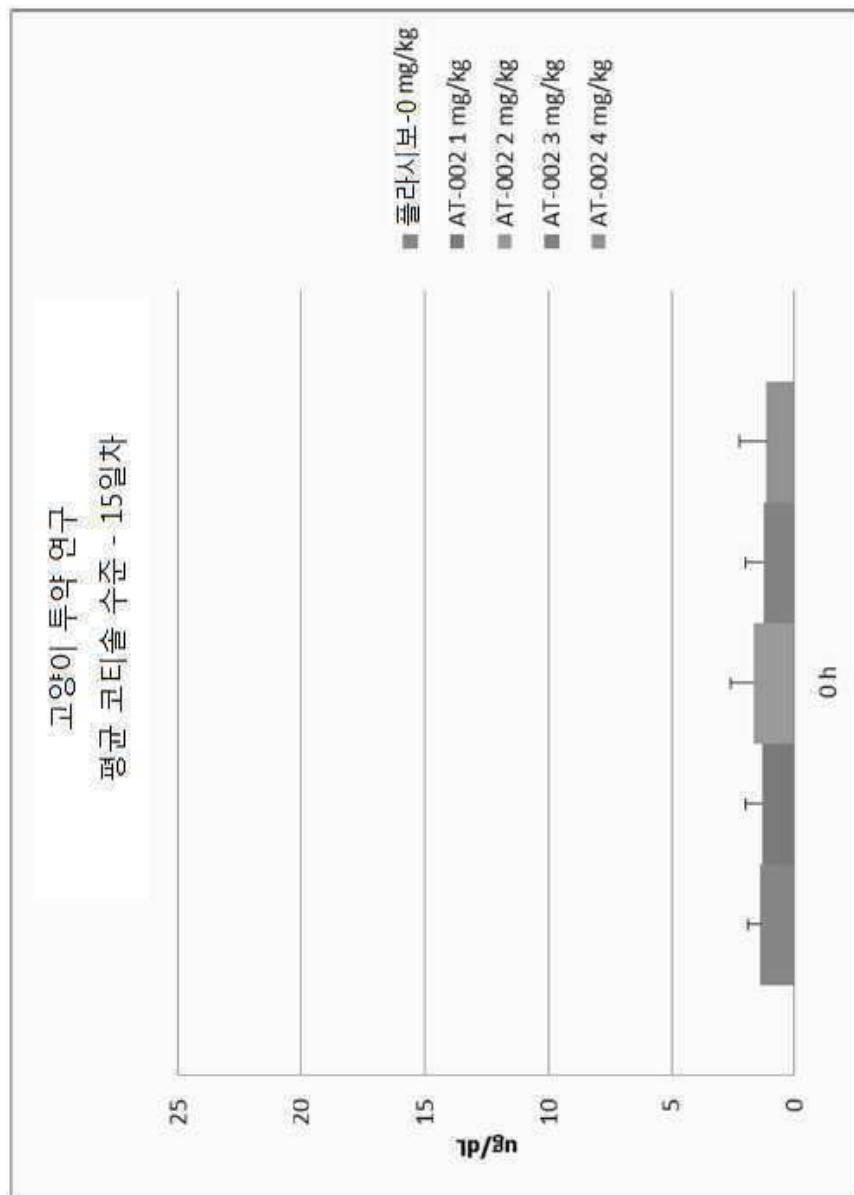
도면102



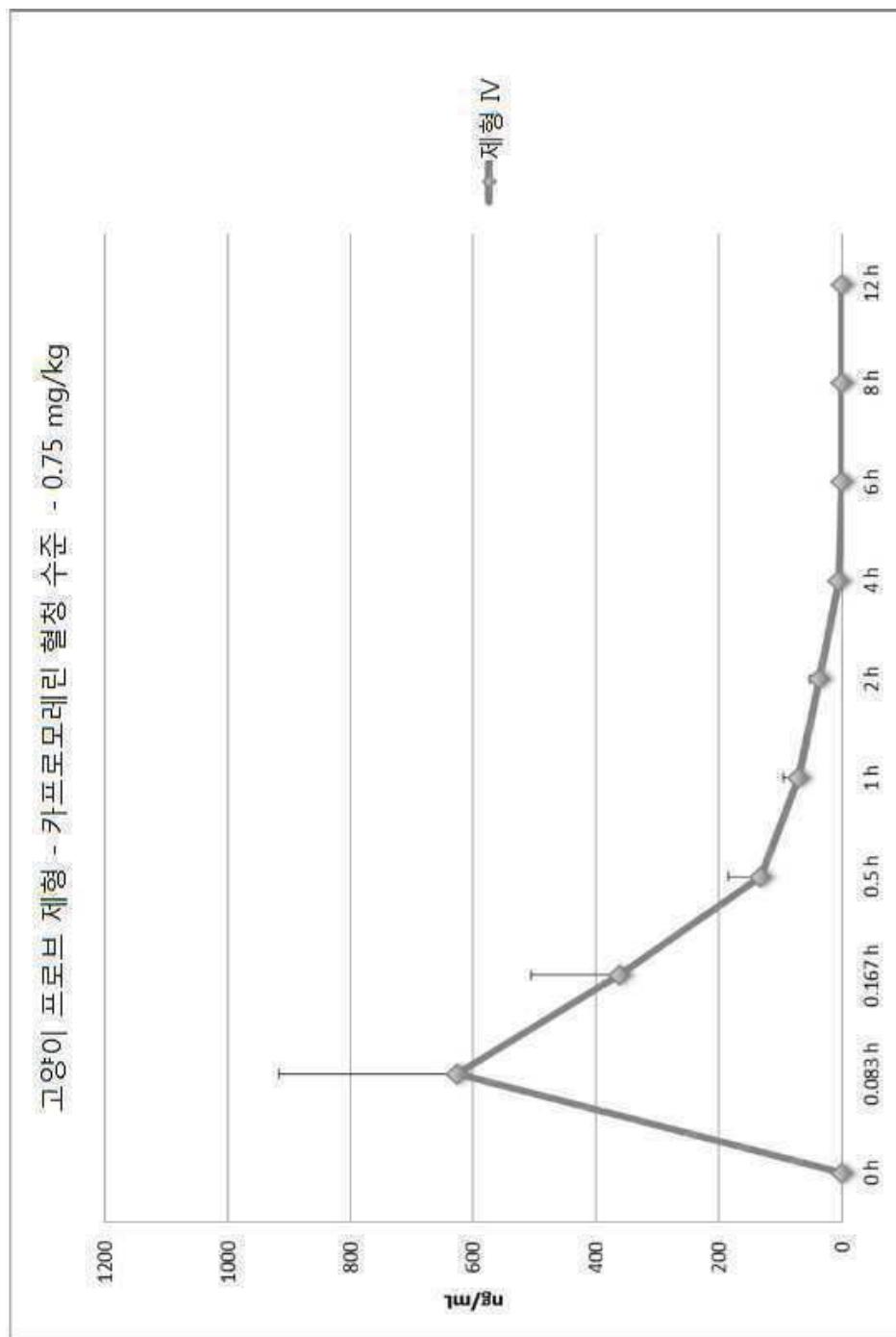
도면103



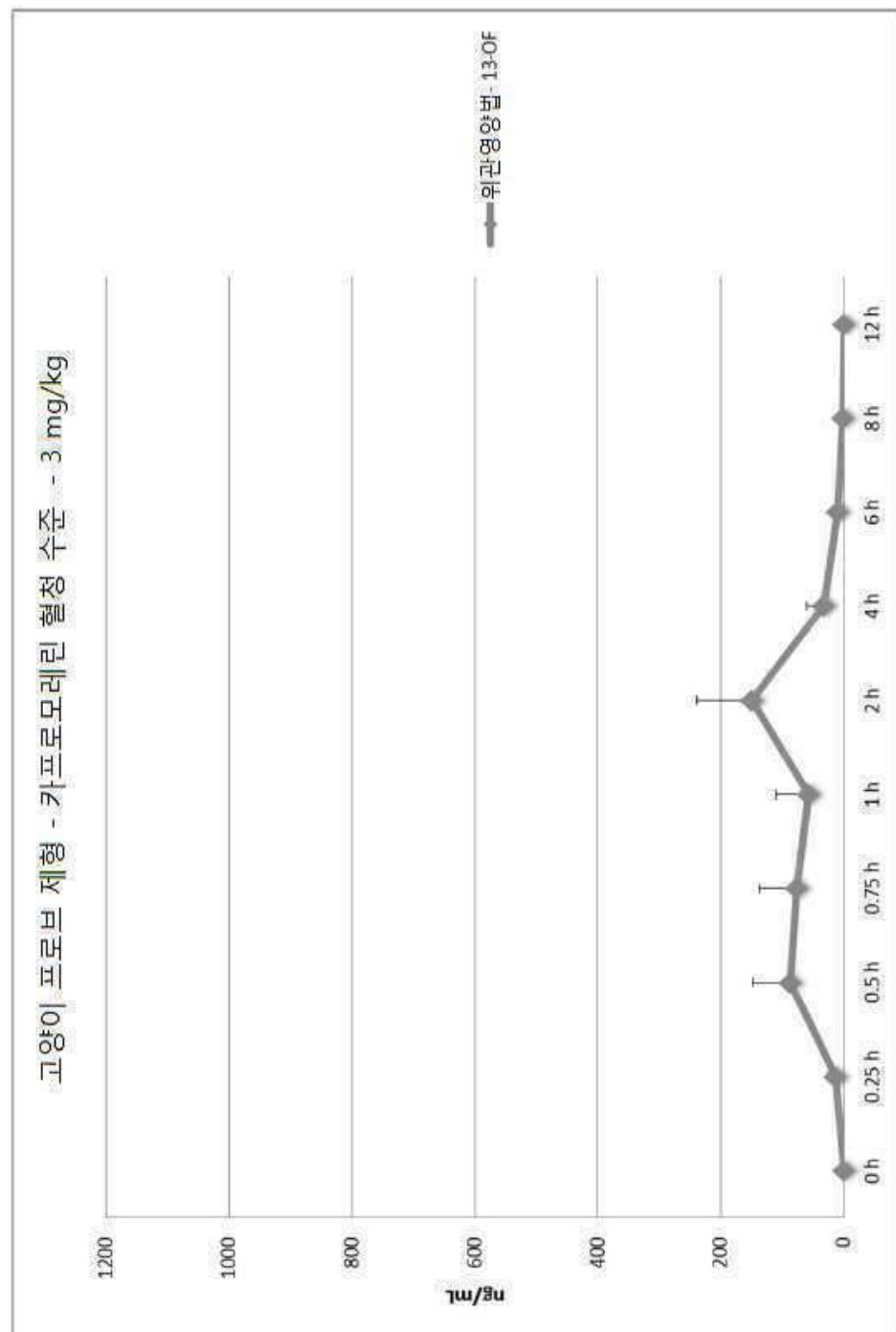
도면104



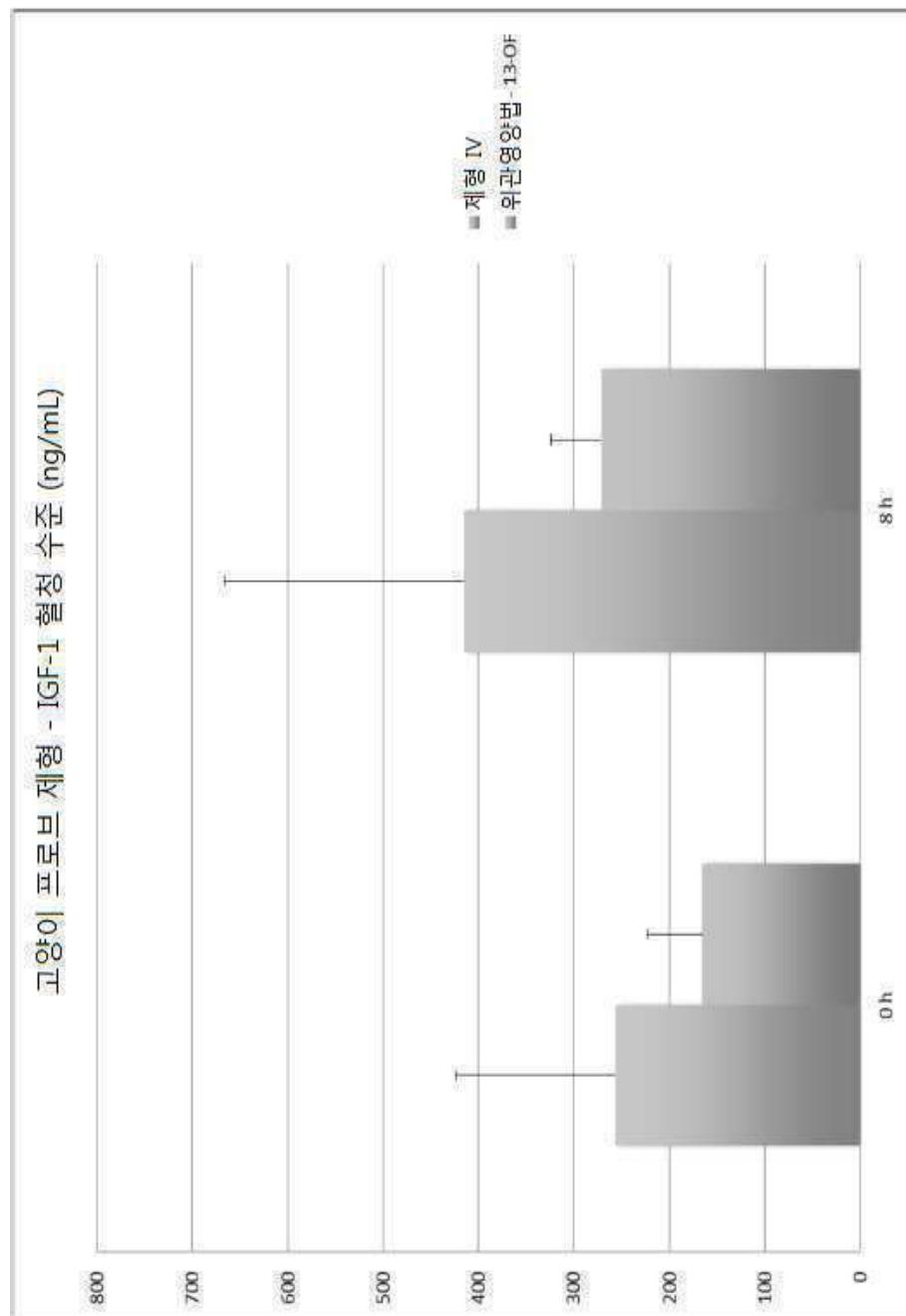
도면105



도면106



도면107



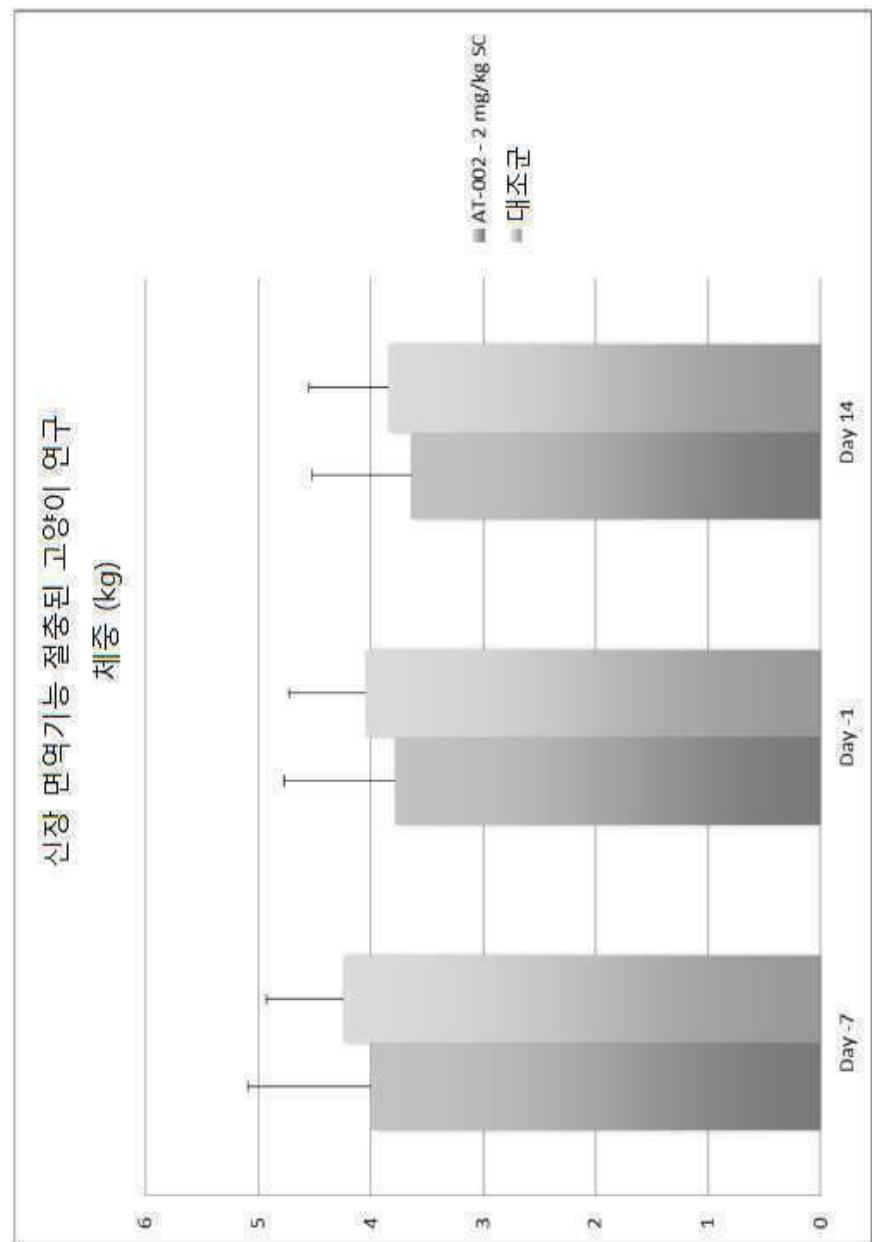
도면108

변수	단위	평균	SD	SE	최저	중앙	최대	Geometri c 평균	Harmoni c 평균	75% SD
외설된 AUC	%	8.2	6.6	2.7	1.7	7.1	18.6	5.8	3.9	4.2
AUC 0-INF	hr ¹ ng/mL	349.4	128.1	52.3	195.4	332.1	543.2	329.9	311.2	121.5
C0	ng/mL	1096.0	610.0	249.0	595.8	801.8	2090.7	976.3	886.4	372.1
Cl	mL/min/kg	31.1	11.6	4.7	17.8	30.0	49.5	29.3	27.7	10.5
T 1/2 λz	hr	0.90	0.16	0.07	0.68	0.85	1.12	0.89	0.87	0.16
λz	1/hr	0.793	0.145	0.059	0.619	0.814	1.019	0.782	0.771	0.143
MRT 0-INF	hr	0.84	0.23	0.09	0.60	0.75	1.21	0.82	0.79	0.19
Vss	L/kg	1.57	0.67	0.27	0.77	1.66	2.34	1.43	1.30	0.70
Vz	L/kg	2.39	0.91	0.37	1.30	2.22	3.52	2.25	2.11	0.87

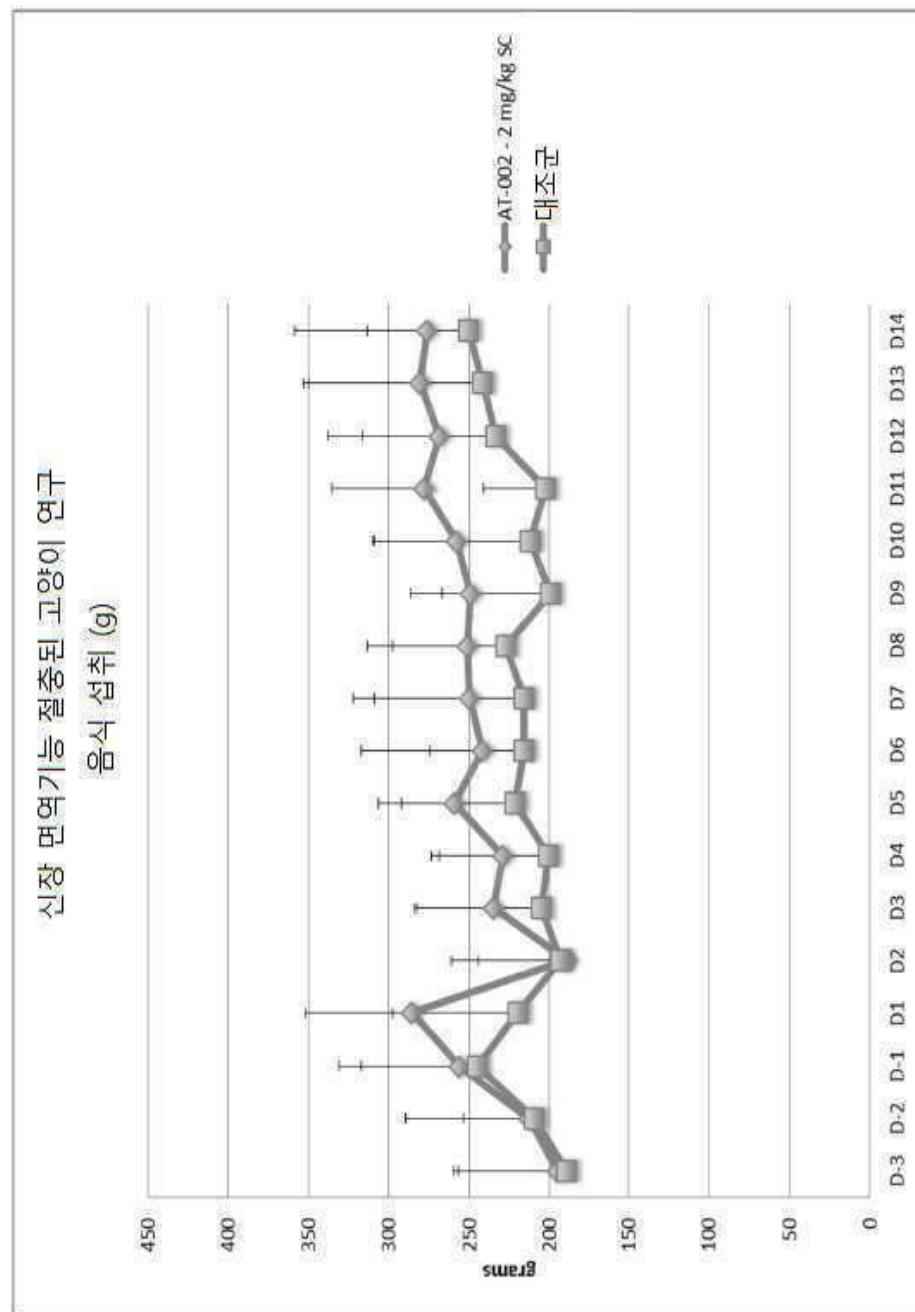
도면109

변수	단위	평균	SD	SE	최저	증정	최대	Geometric 평균	Harmonic 평균	가상 SD
외삽된 AUC	%	2.9	0.8	0.4	2.0	2.5	3.9	2.8	2.7	0.7
AUC 0-INF	hr ^{0.5} ng/mL	470.1	222.8	99.6	267.0	371.8	801.6	431.7	399.6	165.3
C/F	ml/min/kg	95.9	39.4	17.6	47.8	103.1	143.5	88.8	81.5	42.3
Cmax	ng/mL	148.9	90.2	36.8	24.8	141.5	293.0	118.7	82.1	158.4
T 1/2 λ _z	hr	1.04	0.20	0.09	0.87	1.04	1.36	1.03	1.01	0.17
λ _z	1/hr	0.683	0.118	0.053	0.510	0.667	0.801	0.675	0.665	0.132
MRT 0-INF	hr	2.37	0.23	0.11	2.09	2.34	2.74	2.36	2.36	0.23
Tmax	hr	2.00	0.00	0.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	0.00
VzF	l/kg	8.28	2.94	1.32	5.63	7.87	12.91	7.90	7.57	2.36
Estimated F	%	34						33	32	
Estimated MAT	hr	1.53						1.55	1.56	

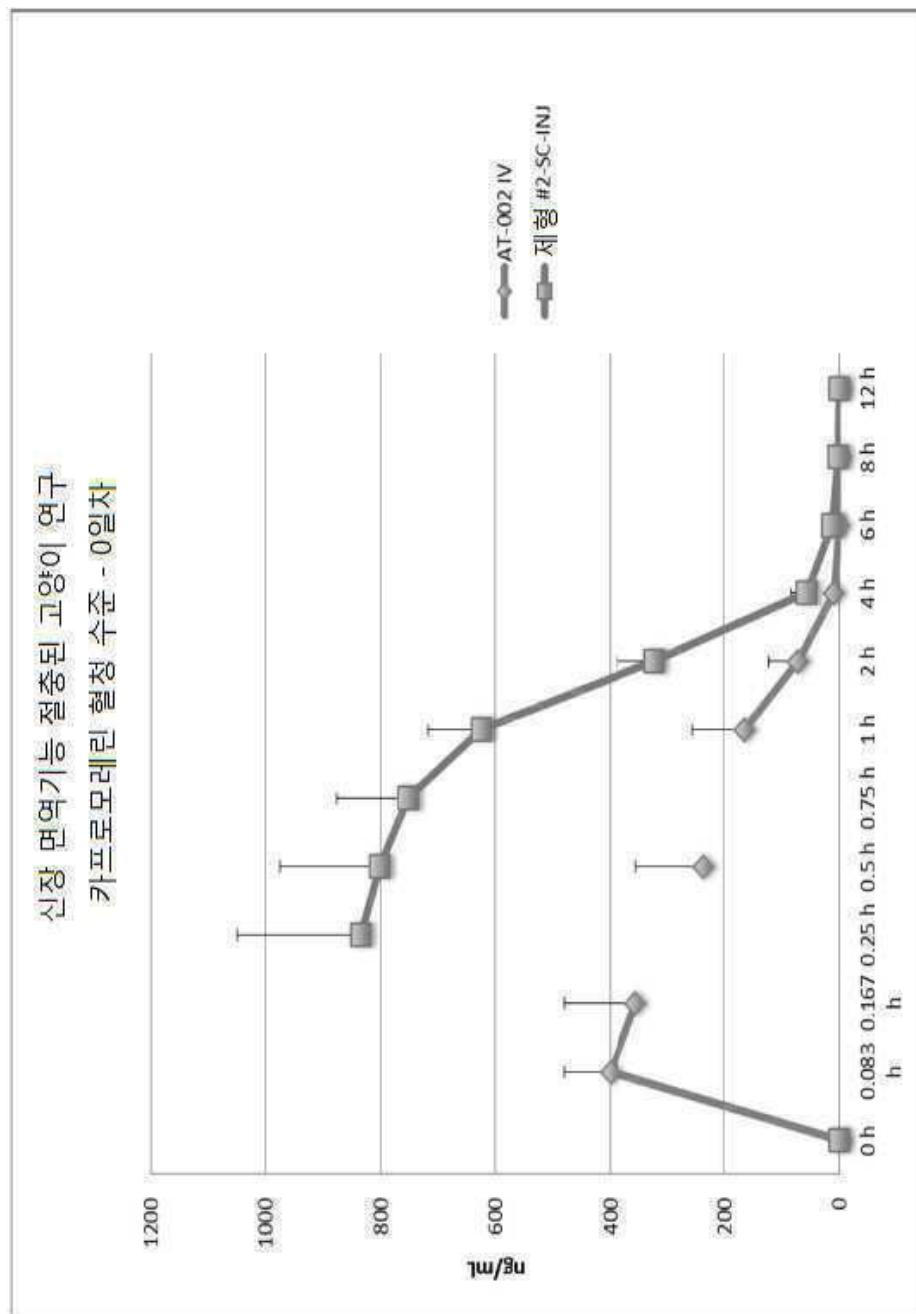
도면110



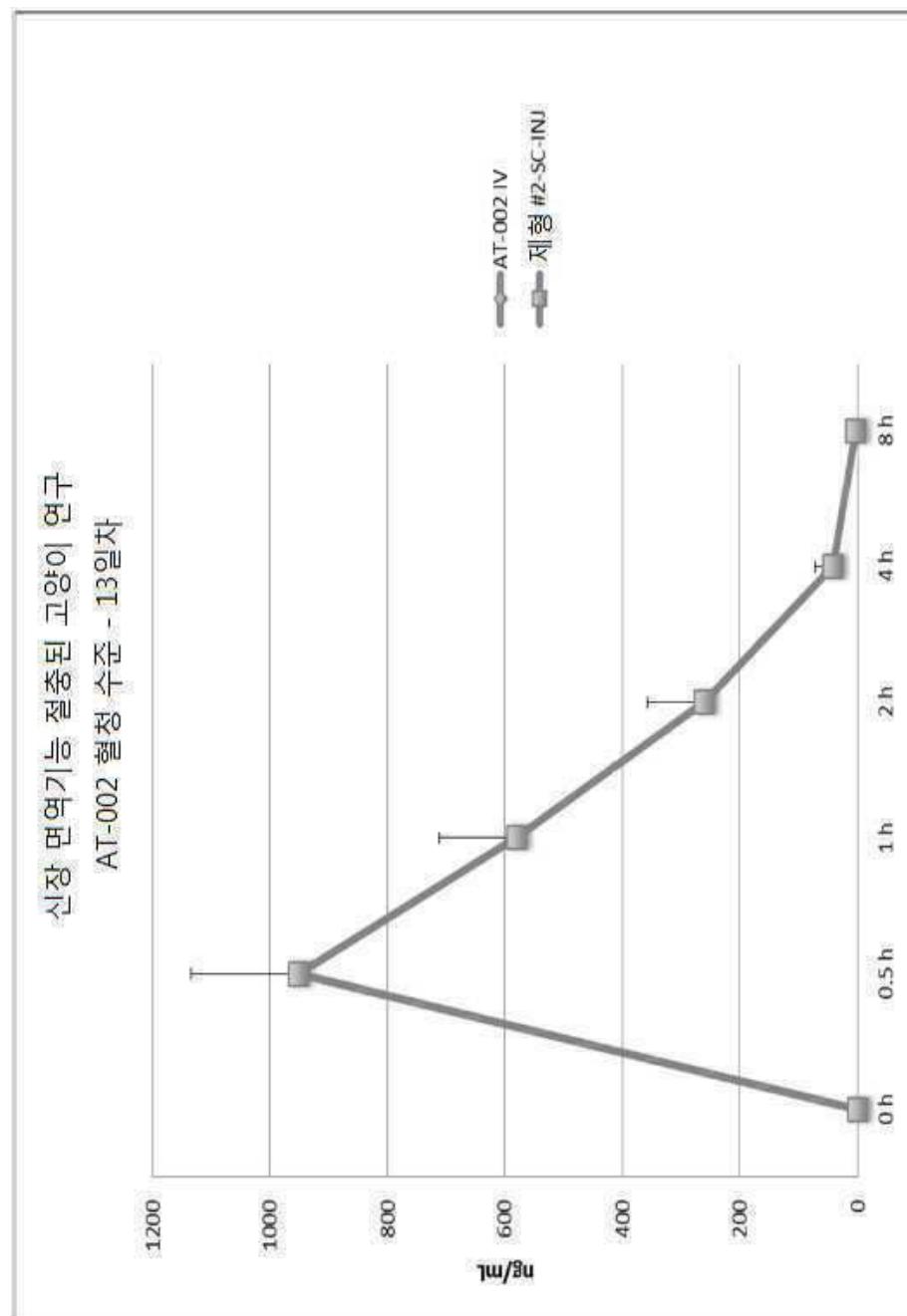
도면111



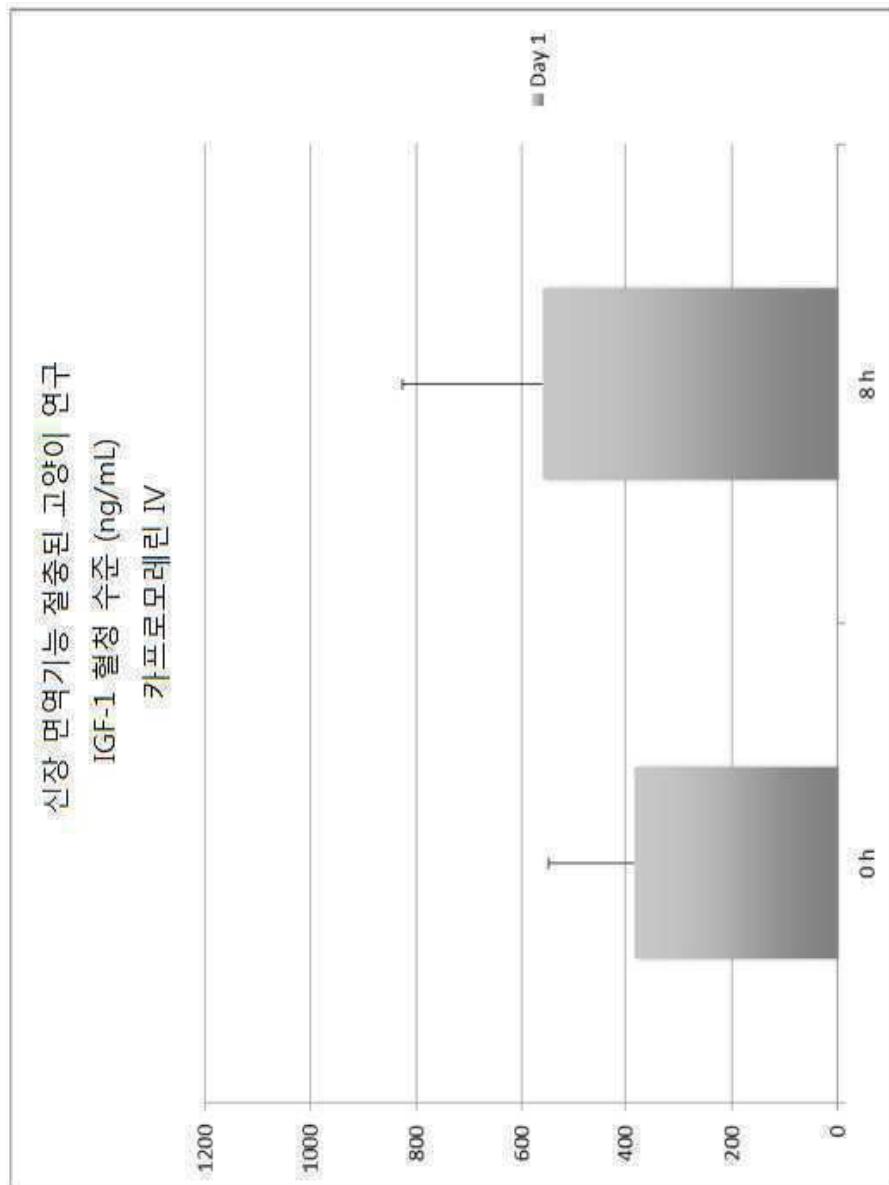
도면112



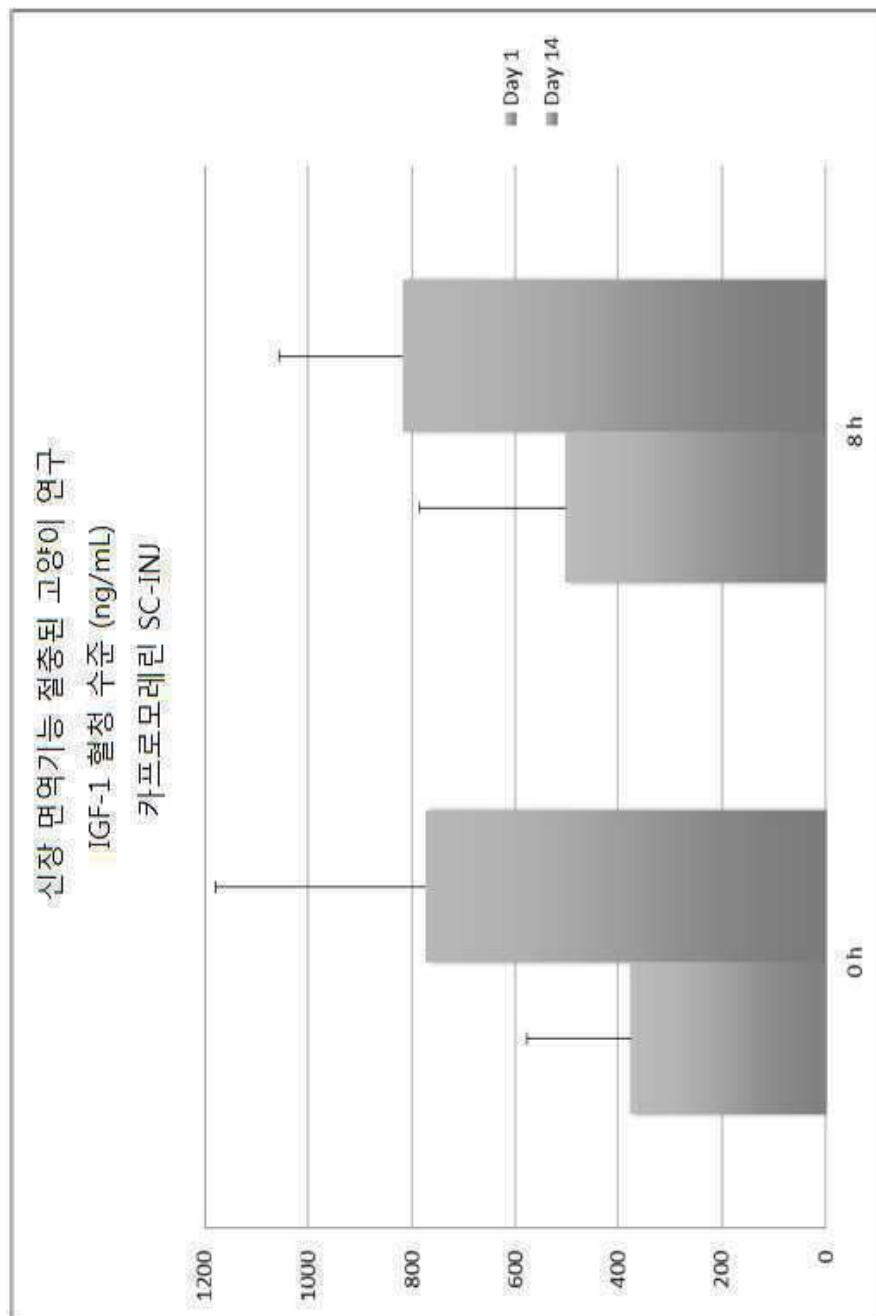
도면113



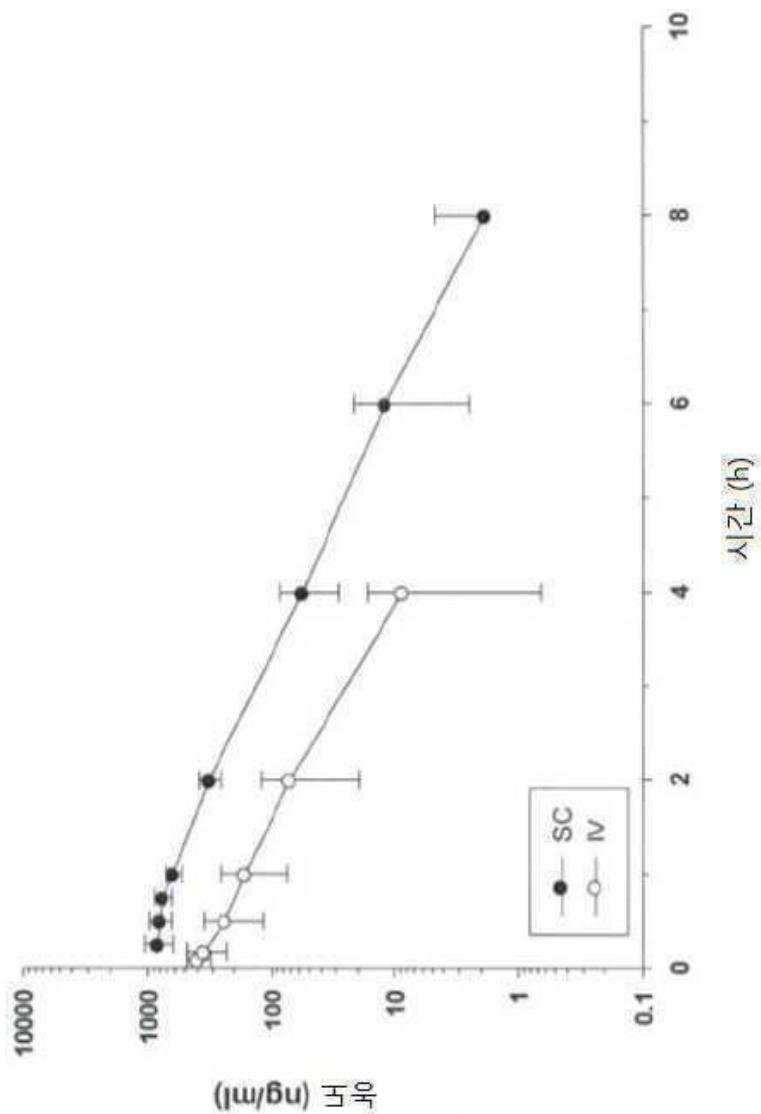
도면114



도면115



도면116



도면117

변수	단위	평균	SD	SE	최저	중앙	최대	Geometric 평균	Harmonic 평균	기상 SD
AUC_Extrap_obs	%	4.6	6.7	2.7	1.4	1.8	18.2	2.7	2.1	1.0
AUCall	hr ^{0.5} ng/mL	458.7	233.0	95.1	213.7	383.5	874.4	415.6	379.1	186.6
AUCINF_obs	hr ^{0.5} ng/mL	475.7	231.3	94.8	261.4	389.5	900.6	436.8	406.1	158.3
CO	ng/ml	486	131	53	389	445	740	474	464	93
Cl_obs	ml/min/kg	23.8	9.2	3.7	10.7	25.0	37.0	22.1	20.3	11.2
HL_Lambda_z	hr	0.74	0.09	0.04	0.67	0.71	0.90	0.74	0.73	0.08
MRTINF_obs	hr	1.01	0.13	0.06	0.87	0.95	1.23	1.00	1.00	0.12
Vss_obs	l/kg	1.43	0.60	0.24	0.79	1.37	2.48	1.33	1.25	0.50
Vz_obs	l/kg	1.55	0.76	0.31	0.72	1.46	2.88	1.41	1.28	0.66

도면118

변수	단위	평균	SD	SE	최저	중앙	최대	Geometric 평균	Harmonic 평균	가상 SD
AUC_Extrap_obs	%	0.7	0.4	0.2	0.4	0.6	1.5	0.6	0.6	0.3
AUCall	hr*ng/mL	1598.9	292.6	119.5	1165.6	1588.9	2017.4	1575.9	1552.3	310.3
AUCINF_obs	hr*ng/mL	1660.3	292.2	119.3	1171.5	1606.5	2024.6	1587.4	1563.8	313.0
Cl_F_obs	mL/min/kg	16.4	3.2	1.3	12.7	16.0	21.9	16.2	15.9	2.9
Cmax	ng/mL	905	147	60	626	979	1000	893	880	193
HL_Lambda_2	hr	0.83	0.14	0.06	0.64	0.81	1.03	0.82	0.81	0.14
MRTINF_obs	hr	1.41	0.18	0.07	1.14	1.39	1.63	1.40	1.39	0.19
Tmax	hr	0.46	0.19	0.08	0.25	0.50	0.75	0.42	0.39	0.19
Vz_F_obs	l/kg	1.15	0.17	0.07	0.92	1.15	1.38	1.14	1.13	0.18
F		1.27					1.37	1.45		
MAT	hr	0.40					0.40	0.39		