



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년08월24일

(11) 등록번호 10-1546977

(24) 등록일자 2015년08월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/57 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7024247

(22) 출원일자(국제) 2008년04월24일

심사청구일자 2013년04월15일

(85) 번역문제출일자 2009년11월20일

(65) 공개번호 10-2010-0017205

(43) 공개일자 2010년02월16일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2008/001452

(87) 국제공개번호 WO 2008/129308

국제공개일자 2008년10월30일

(30) 우선권주장

0707930.4 2007년04월24일 영국(GB)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

S. Busquets et al, Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of muscle wasting, Cancer Research, 2004, Vol.64, pp. 6725-6731*

Schmoll E et al, Megestrol acetate in cancer cachexia, Semin Oncol., 1991, Vol. 18(1 Suppl 2), pp. 32-34(영문 초록)*

J. P. Finley, Detection and management of cachexia in cancer patients, Advanced studies in nursing, 2003, Vol.1, No.1, pp. 8-12*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아카시아 파마 리미티드

영국 캠브리지 씨비22 7지지 할스톤 할스톤 밀

(72) 발명자

길버트, 줄리안, 클리브

영국 캠브리지 씨비22 7지지 할스톤 할스톤 밀 아카시아 파마 리미티드

그리스트우드, 로버트, 윌리엄

영국 캠브리지 씨비22 7지지 할스톤 할스톤 밀 아카시아 파마 리미티드

(74) 대리인

김윤배, 강철중

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 최영희

(54) 발명의 명칭 근육 손실의 치료에서의 약물 조합 및 그것의 용도

(57) 요약

본 발명은 근육 손실의 치료 또는 예방에 개별로, 동시에 또는 연속으로 사용하기 위해 조합된 제제로서, $\beta 2$ 작용제 및 프로게스틴을 포함하는 제품에 관한 것이다. 본 발명은 또한 근육 손실의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, R,R-포르모테롤, 인다카테롤 또는 리토드린에서 선택된 $\beta 2$ 작용제에 관한 것이다.

(30) 우선권주장

0707931.2 2007년04월24일 영국(GB)

0710101.7 2007년05월25일 영국(GB)

특허청구의 범위

청구항 1

암 약액질과 관련된 근육 손실의 치료 또는 예방에 개별로, 동시에 또는 연속적인 사용을 위해 조합된 제제로서, 포르모테롤 및 메게스트롤을 포함하는 제품.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 메게스트롤은 아세테이트 염인 제품.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 포르모테롤은 R,R-포르모테롤인 제품.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제1항, 제3항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 매크롤리드를 포함하지 않는 제품.

청구항 19

제1항, 제3항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여용인 제품.

청구항 20

제1항, 제3항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드를 추가적으로 포함하는 제품.

청구항 21

제1항, 제3항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 칸나비노이드를 추가적으로 포함하는 제품.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 근육량의 손실이 발생하는 질병 및 병태(conditions)의 치료에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 식욕부진/악액질 증후군이라고 불리는 소모성 증후군은 일반적으로 암 환자들에게서 나타난다. 이는 진행성 질환과 함께 발병률이 증가하고 진행성 암 환자의 80% 이상에서 발생한다. 다요인의 원인이 있을 것이라 믿어지는 불완전하게 이해되어진 병태이다. 엄격한 진단 기준은 없지만 상기 병태는 일반적으로 체중 감소, 식욕부진, 피로/허약함, 만성 오심, 감소된 동작 상태 및 신체 이미지의 변화로 인한 정신적 스트레스를 포함한다고 인식되고 있다. 이것은 영양물 개입이 힘들다. 상기 증후군은 사망률을 증가시키고, 그리고 암으로 인한 사망의 10% 내지 20%를 차지하는 것으로 추정된다. 암 악액질은 단지 부족한 칼로리 섭취보다 더 많은 것을 포함한다.

[0003] 암 환자들에게 발생하는 체중 감소는, 체중 감소의 75%를 차지하는 지방으로부터 우선적인 체중 감소, 나머지는 근육에서 일어나는 기아 상태와는 구별된다. 이것은 지방과 근육에서 동일하게 체중이 감소하는 암 환자들과는 대조적이다. 암 악액질/식욕 부진에서 발생하는 중앙 부산물 및 숙주 사이토카인 방출의 조합은 결합하여 대사 이상을 발생시킨다고 고려된다. 암에는, 비록 이에 한정되지는 않으나, 특히 TNF, IL1, IL6 및 인터페론 감마가 관련된다. 게다가 중앙은 악액질을 일으키는 물질들을 생성할 수 있다. 상당한 근육량이 악액질로 손실되지만 대사 변화도 또한 발생한다. 이들은 높은 혐기성 해당 대사과정으로 인한 과도한 젖산 생산 및 타입 2 근섬유의 우선적인 위축을 포함한다.

[0004] 암 악액질을 위한 현재 치료제는 프로게스테론 제제, 메게스트롤 아세테이트 및 메드록시프로게스테론 아세테이트, 그리고 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 및 프레드니솔론을 포함하는 코르티코스테로이드의 사용을 포함한다. 유력한 치료제는 COX-2 저해제, 예를 들면 셀레코시브, 니메술리드, 케토로락, 인도메타신, 이부프로펜, 에토도락 및 디클로페낙; 칸나비노이드, 예를 들면 드로나비놀; 미르타자핀 및 올란자핀과 같은 항우울제; 탈리도마이드와 같은 사이토카인 조절제; 펜톡시필린; 히드라진 술페이트와 같은 대사 억제제; 옥산드로론, 난드로론 데카노에이트 및 플루옥시메스테론과 같은 동화약물(anabolic agents); 안지오텐신 전환 억제제; 안지오텐신 II 길항제; 및 레닌 억제제의 사용을 포함한다.

[0005] 메게스트롤 아세테이트는 프로게스테론 제제(프로게스틴)의 종류에서 대부분 연구되었다. 처치된 암 환자의 15%에서 5% 이상이 체중이 증가하였고 상기 증가의 중요한 성분은 지방에 기인한다는 증거가 있다. 그 작용의 메커니즘은 명백하지 않고 동화성 글루코코르티코이드 활성화, 사이토카인 방출의 효과 및 IL1 및 IL6 뿐만 아니라 TNF의 억제와 관련이 있을 수 있다. 이것은 식욕 자극 효과를 가진다. 여러가지 임상 시험에서 메게스트롤 아세테이트 또는 메드록시-프로게스테론 아세테이트(MPA)는 식욕, 칼로리 섭취 및 영양 상태를 증진시키는 것으로 알려졌다. 메게스트롤은 160 mg 내지 1600 mg 범위의 투여량(1일 4회 40 mg 경구로)에서, (800 mg/day의 최적 투여량) 식욕, 칼로리 섭취, 체중 증가(주로 지방) 및 안녕감에 효능이 있음을 증명했다. 임상적 반응에 따라, 가장 낮은 복용량(160 mg/day)에서 시작하여 위쪽으로 적정된 복용량이 환자에게 권고된다.

[0006] 부작용은 약물 투약량과 관련있다. 만약 약물 투약이 갑작스럽게 중지된다면, 부작용은, 메드록시프로게스테론 아세테이트에서도, 혈전 색전증, 증가된 말초 부종, 고혈압, 고혈당, 탈모, 쿠싱 증후군, 부신 억제, 및 부신 부전을 포함한다. 프로게스틴은 4주 이상의 시한부 환자들에게 권고된다.

[0007] 코르티코스테로이드는 징후적 효과를 나타내고 식욕, 음식 섭취, 안녕감 및 동작 상태를 증가시킨다. 그러나 상기 효과는 몇 주로 제한된다. 장기간 치료의 상당한 부작용 및 악액질에 대한 작용의 짧은 지속성 때문에, 짧은 시간의 시한부 환자들에게 사용하는 것이 더욱 적절하고 여기서 체중 증가는 예상되는 결과가 아니다.

[0008] 암 악액질에 더하여, 근육량 및 힘의 심한 손실은, 종종 지방량의 감소와 관련하여, 영양실조, 폐혈증, AIDS, 화상, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 울혈성 심부전증(CHF)을 포함하는 수많은 기타 병태 및 질병과 관련있다.

[0009] 고 약액질 종양 랫트와 마우스 둘 다에 $\beta 2$ -작용제 라세미체 포르모테롤의 투여가 근육-소모 과정의 반전(reversal)을 야기한다고 최근 보고되었다(Busquets et al 2004, Cancer Res 64:6725-6731). 약물의 항-소모 효과는 단백질 합성물의 활성화와 근육 단백질 분해율의 억제에 기초로 했다. 노던 블랏 분석은, 포르모테롤 처치가 유비퀴틴의 mRNA 함량과 비복근에서 프로테아좀 서브유닛이 감소를 초래한다고 나타냈다; 이것은, 감소된 프로테아좀 활성의 관찰과 함께, 약물의 주요 항-단백질 분해 작용이 ATP-유비퀴틴-의존 단백질 분해 시스템의 억제에 기초할 수 있음을 제시한다. 흥미롭게도, 포르모테롤은 또한 종양 동물에 존재하는 증가된 근육 세포사멸(DNA 래더링(laddering)과 캐스페이즈(caspase)-3 활성화로 측정된)을 감소시킬 수 있었다. 이들 저자들은 그들의 연구로부터 포르모테롤이 암 약액질을 특징으로 하는 증진된 단백질 분해에 대항하여 심장 및 골격근에 선택적 강력한 보호 작용을 발휘한다고 결론을 내렸다; 게다가, 포르모테롤은 또한 골격근의 세포 사멸 효과에 대해 보호 작용을 가진다. 이들은 또한 "인간에게 수많은 부작용과 상당한 독성을 가져다 주는 다른 $\beta 2$ 작용제들에서 발견된 것과는 반대로, 포르모테롤이 병리학적 상태에서 가능성있는 치료 도구일 수 있고, 여기서 근육 단백질 과대사는 암 약액질 또는 다른 소모 질병과 같은 중요한 특징"이라고 결론지었다.

[0010] 리토드린은 현재 임산부에게 자궁 이완을 일으키기 위해 사용되고 있다. US5449694에 보고된 바와 같이, (-)-리토드린은 더욱 강력한 거울상 이성질체이다.

[0011] QAB-149 또는 5-[(R)-2-(5,6-디에틸인단-2-일아미노)-1-히드록시에틸]-8-히드록시-1H-퀴놀린-2-원이라고도 알려진 인다카테롤은 아드레날린 $\beta 2$ 작용제이다. 그리고 천식 및 COPD를 위해 강력한 1일 1회 치료제로서 개발된 장기간 작용하는 기관지 확장제이다. 이들 호흡기 병태를 위한 투여는 다회용 건조 분말 흡입기를 사용하여 수행된다.

발명의 상세한 설명

[0012] 본 발명의 요약

[0013] 첫번째 면에 따라서, 본 발명은 근육 손실의 치료 또는 예방에 개별로, 동시에 또는 연속적인 사용을 위해 조합된 제제로서, $\beta 2$ 작용제 및 프록게스틴을 포함하는 제품(product)이다.

[0014] 두번째 면에 따라서, 본 발명은 근육 손실의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, R,R-포르모테롤, 인다카테롤 또는 리토드린에서 선택된 $\beta 2$ 작용제를 포함하는 제품이다.

[0015] 본 발명의 상세한 설명

[0016] 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 $\beta 2$ 작용제는 $\beta 2$ -아드레날린수용체 작용제를 의미한다.

[0017] 본 발명에서 사용하기에 적합한 $\beta 2$ 작용제의 예는 알부테롤, 살메테롤, 비틀테롤, 피르부테롤, 포르모테롤, 인다카테롤 또는 리토드린이다. 바람직한 구현예에서, $\beta 2$ 작용제는 포르모테롤, 리토드린 또는 인다카테롤이다. $\beta 2$ 작용제가 키랄 분자일 때, 라세메이트로서, 비-라세미체 혼합물로서 또는 실질적으로 단일 거울상 이성질체로서 사용될 수 있다. 한 구현예에서, $\beta 2$ 작용제는 라세미체 포르모테롤이다. 또다른 구현예에서, $\beta 2$ 작용제는 R,R-포르모테롤이다. 또다른 구현예에서, $\beta 2$ 작용제는 실질적으로 단일 거울상 이성질체(-)-리토드린이다. 추가의 구현예에서, $\beta 2$ 작용제는 라세미체 리토드린이다.

[0018] 각각의 활성화제가 본 발명에 따라 적절한 형태, 예를 들면 염, 수화물 또는 전구약물(prodrug)로 사용될 수 있다. 예를 들면, R,R-포르모테롤이 사용될 때, 일반 염의 형태일 수 있다.

[0019] 여기에서 사용된 바와 같이, 인다카테롤은 5-[(R)-2-(5,6-디에틸인단-2-일아미노)-1-히드록시에틸]-8-히드록시-1H-퀴놀린-2-원이다. 포르모테롤 및 리토드린은 라세미체일 수 있고, 또는 실질적으로 단일 거울상 이성질체일 수 있다. 한 구현예에서 포르모테롤은 R,R-이성질체 푸마레이트 염, 즉 (\pm) -N-[2-히드록시-5-[1(R)-히드록시-2-[1(R)-메틸-2-(4-메톡시페닐)에틸아미노]에틸]페닐]포름아미드 푸마레이트(2:1) 모노히드레이트이다. 또다른 구현예에서, 리토드린은 S,R-이성질체 히드로클로라이드 염, 즉, 4-[1(S)-히드록시-2(R)-[2-(4-히드록시페닐)에틸아미노]프로필]페놀 히드로클로라이드이다. .

[0020] 본 발명의 두번째 면에 따라서, R,R-포르모테롤, 인다카테롤 또는 리토드린에서 선택된 $\beta 2$ 작용제를 포함하는 제품은 근육 손실의 치료 또는 예방에 유용하다. 한 구현예에서, 상기 제품은 매크로리드를 포함하지 않는다. 바람직한 구현예에서, 오직 제품이 리토드린을 포함할 때만, 제품은 매크로리드도 포함하지 않는다.

[0021] 상기 나열된 $\beta 2$ 작용제 각각이 독립적으로 또는 서로 조합하여 사용될 수 있다.

- [0022] 본 발명에서 사용될 수 있는 프로게스틴의 예는 메게스트롤 및 메드록시-프로게스테론 아세테이트(MPA)이다. 바람직하기는, 프로게스틴은 메게스트롤이다. 더 바람직하기는, 메게스트롤은 아세테이트 염이다.
- [0023] 첫번째 면에 따라서, 본 발명은 근육 손실의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, $\beta 2$ 작용제 및 프로게스틴을 포함하는 제품이다. 바람직한 구현예에서, 상기 제품은 매크로리드를 포함하지 않는다. 한 구현예에서, 오직 $\beta 2$ 작용제가 포르모테롤이고 프로게스틴이 메게스트롤 아세테이트일 때, 본 발명의 제품은 매크로리드를 포함하지 않는다. 또다른 구현예에서, 오직 $\beta 2$ 작용제가 포르모테롤 또는 리토드린이고 프로게스틴이 메게스트롤 아세테이트일 때만, 본 발명의 제품은 매크로리드를 포함하지 않는다.
- [0024] 추가의 바람직한 구현예에서, 오직 $\beta 2$ 작용제가 라세미체 포르모테롤이고 프로게스틴이 메게스트롤 아세테이트일 때만, 본 발명의 제품은 매크로리드를 포함하지 않는다(즉, $\beta 2$ 작용제가 라세미체 포르모테롤 이외의 다른 어떤 것일 때, 그리고 프로게스틴이 메게스트롤 아세테이트 이외의 다른 어떤 것일 때, 매크로리드는 본 발명의 제품에 포함될 수 있다). 또다른 바람직한 구현예에서, 오직 $\beta 2$ 작용제가 라세미체 포르모테롤 또는 라세미체 리토드린이고, 그리고 프로게스틴이 메게스트롤 아세테이트일 때만, 본 발명의 제품은 매크로리드를 포함하지 않는다(즉, $\beta 2$ 작용제가 라세미체 포르모테롤 또는 라세미체 리토드린 이외의 다른 어떤 것이고, 프로게스틴이 메게스트롤 아세테이트 이외의 다른 어떤 것일 때, 매크로리드는 본 발명의 제품에 포함될 수 있다).
- [0025] 본 발명의 목적을 위해, 상기 제품은 바람직하기는 경구 경로에 의해 투여된다(이는 구강 및 설하 투여를 포함한다). 경구 경로를 위해, 캡슐, 빠르게 용해하는 정제를 포함하는 정제, 용액, 현탁액, 검제, 멜탭(meltabs) 또는 본 분야의 당업자에게 알려진 모든 구강 제형이 사용될 수 있다. 이러한 유형의 많은 제형이 본 분야의 당업자에게 알려져있고 본 발명을 실행하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 즉시 방출형 또는 조절 방출형 정제가 본 발명의 제품을 투여하는데 사용될 수 있다.
- [0026] 선택적으로, 본 발명의 제품은 비경구 경로에 의해 투여될 수 있다. 즉시 방출형 또는 조절 방출형 주사 기술은 본 분야의 당업자들에게 이용가능하고 비경구적 전달이 사용될 때 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있다.
- [0027] 적절한 투여수준은 본 분야의 당업자에게 알려진 어느 적절한 방법에 의해 결정될 것이다. 그러나 어느 특정 환자를 위한 구체적 투여 수준은 사용된 구체적 화합물의 활성, 나이, 체중, 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약제 조합과 치료될 병태의 심각성을 포함한 다양한 요소에 의존할 것이라는 것이 이해될 것이다.
- [0028] 본 발명의 제품은 하나 이상의 활성 제제를 포함한다. 각각의 활성 제제는 단일 투여 형태로 함께 정제될 수 있다. 선택적으로, 이들은 개별적으로 정제되고 함께 포장될 수 있거나, 또는 이들은 독립적으로 투여될 수 있다. 특정한 경우에, 환자는 다른 징후의 치료를 위해 하나의 약물을 받을 수 있다; 그리고 나서 본 발명은 다른 약물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0029] 약물의 다른 종류들과 본 발명의 제품을 조합 또는 공동-투여하는 것이 유리할 수 있다. 본 발명의 제품과 공동-투여될 수 있는 약물들은, 코르티코스테로이드, 위장기능 촉진제, 카나비노이드류, 에이코사펜타엔산 및 비스테로이드성 항염증제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 각각의 약물들은 동시에, 개별적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 제품은 근육 손실의 치료 및 예방에 유용하다. 바람직하기는, 근육 손실은 지방량의 손실과 관련하여 발생한다.
- [0031] 바람직한 구현예에서, 근육 손실은 암 악액질/식욕 부진과 관련있다. 다른 구현예에서, 근육 손실은 COPD, 영양 실조, 폐혈증, AIDS, 화상, CHF, 당뇨, 마비 상태, 노화, 간경변증, 신부전, 류마티스 관절염, 영양 장애, 피로 상태 및 알츠하이머 질환에서 하나 이상 선택된 병태와 관련있다.
- [0032] 다음의 연구는 본 발명의 유용성의 증거를 제공할 것이다.

실시예

- [0033] 연구
- [0034] 본 연구는 Yoshida AH-130 펫트 복수 간암 모델의 사용을 포함하는데, 이는 특히 악액질의 생성에 포함되는 메카니즘을 연구하기 위한 적절한 모델 시스템이다. 숙주에서 이것의 발달은, 빠르고 진행적인 체중 감소 및 특히 골격근에서 조직 소모를 야기한다. 상기 연구는 종양에 의해 야기되는 조직 소모에서 $\beta 2$ 작용제 라세미체 포르모테롤, R,R-포르모테롤, 라세미체 리토드린, 단일 이성질체(-)-리토드린 및 인다카테롤의 효과를 시험한다. 프

로게스틴, 메게스트롤 아세테이트와 이들 $\beta 2$ 작용제 각각의 공동-투여도 조사되었다.

- [0035] 체중 약 100 g의 Wistar 랫트를 사용하였다(Busquets et al 2004, Cancer Res 64:6725-6731). 동물들을 규칙적인 명암 주기(08.00 am 에서 8.00 pm로의 밝기)에서 먹이와 물에 접근이 자유롭게 하였다. 그들의 식이는 54% 탄수화물, 17% 단백질 및 5% 지방으로 구성되었고, 그리고 식품 섭취를 매일 측정하였다. 랫트에게 기하급수적(exponential) 증양으로부터 얻은 10^8 AH-130 Yoshida 복강 간암 세포의 복강내 접종을 하였다.
- [0036] 동물들을 그룹으로 나누었다: 시험 약물을 받은 동물들 및 비히클을 받은 동물들. 피하 주사로 약물 투여를 하였다. 증양 이식 7일 후, 동물들의 무게를 측정하여 케타민/자일라신 혼합물로 마취시켰다. 증양은 복막강에서 채취하였고, 이것의 부피 및 세포질을 평가하였다. 그리고 나서 세포를 10분 동안 100 g로 원심분리하여 복강 유체로부터 분리시켰다. 조직은 급속하게 제거되었고, 무게를 측정하고 액체 질소에서 냉동시켰다.
- [0037] 초기 체중, 최종 체중, 체중 증가, 사체 체중(car cass weight), 총 식품 섭취, 총 수분 섭취, 경골근을 포함한 근육 중량, EDL, 비복근 및 슬와근, 백색 지방 세포 (배면 및 전생식기) 및 갈색 지방 세포를 포함한 지방세포 중량, 간, 심장, 신장 및 비장을 포함한 장기 중량, 증양 부피 및 세포질의 측정값을 얻었다.
- [0038] 본 연구는 라세미체 포르모테롤, R,R-포르모테롤, 라세미체 리토드린, 단일 거울상 이성질체(-)-리토드린 및 인다카테롤이 증양에 의한 골격근량의 감소를 억제함을 보여주기 위해 고안되었다. 이는 심장 중량에서 증가 또는 식품 소비에서 감소가 최소로 발생하거나 또는 없어야 한다. 본 연구는 또한 메게스트롤 아세테이트와 나열된 $\beta 2$ 작용제 각각의 공동 투여가 증양에 의해 야기되는 근육 및/또는 지방에서 및 이러한 효과의 선택성에서 감소를 억제하는 것에 의해, 그리고 식품 소비를 증가시킴에 의해 추가적인 이득을 준다는 것을 보여주도록 또한 고안된다.
- [0039] 초기 실험에서, 증양 랫트는 세 그룹으로 나뉘었다. 제1 그룹은 아무런 처치를 받지 않았다; 제2 그룹은 라세미체 포르모테롤 피마레이트를 10 μ g/kg/day를 받았다; 그리고 제3 그룹은 라세미체 포르모테롤을 10 μ g/kg/day 그리고 메게스트롤 아세테이트를 100 mg/kg/day 받았다. 상기 랫트들을 3일에 걸쳐 관찰하였다.
- [0040] 3일에 제1 (처치받지 않은)그룹의 총 식품 섭취는 43 ± 1 g/100 g 랫트였다(n=10). 3일에 제2 그룹(라세미체 포르모테롤 만)의 총 식품 섭취는 45 ± 2 g/100 g 랫트 (n=9)였다. 3일에 제3 그룹(라세미체 포르모테롤과 메게스트롤 아세테이트)의 총 섭취량은 48 ± 2 g/100 g 랫트(n=10)였다. 조합(제3 그룹)으로 처치된 동물에서 식품 섭취의 증가는 11.6% 였고 이는 통계적으로 유의하다.