



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 31/14 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년06월07일 10-0725263 2007년05월29일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7015675	(65) 공개번호	10-2002-0025066
(22) 출원일자	2001년12월05일	(43) 공개일자	2002년04월03일
심사청구일자	2005년05월02일		
변역문 제출일자	2001년12월05일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2000/005091	(87) 국제공개번호	WO 2000/74675
국제출원일자	2000년06월05일	국제공개일자	2000년12월14일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 아랍에미리트, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 코스타리카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 도미니카, 알제리, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 인도, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 모로코, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 탄자니아, 시에라리온, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 남아프리카, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아, 모잠비크,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장	60/138,008	1999년06월08일	미국(US)
	99830415.8	1999년06월30일	유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자

시그마타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테 에스.피.에이.
이탈리아 로마 00144 비알레 샤케스파아레 47

(72) 발명자

아르두이니아르두이노
이탈리아,아이-00135로마,701,비아텔라카밀루치아

페스체체라알레싼드로
이탈리아,아이-00122오스티아리도,12,비아케사레라우렌티

카르미나티파올로

이탈리아, 아이-20121밀란, 19, 비아아그넬리오

(74) 대리인 백남훈

(56) 선행기술조사문헌
WO 99/01126 A

심사관 : 이민정

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) HMG-C o A 리덕타제 억제제 및 카르니틴을 포함하는 항지질혈성 복합제

(57) 요약

로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴 및 플루바스타틴과 같은 지질-강하 약물의 지질-강하 효능은 보존하면서 상기 약물의 전형적인 독성 부작용은 실질적으로 없는, 상기 약물 및 L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴을 포함하는 약학 조성물을 개시한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

20 mg/일 이상의 치료 유효량의 스타틴; 및

상기 스타틴-유발된 독성 부작용의 해독량의 L-카르니틴, 탄소수 2 내지 6의 선형 또는 분지된 알카노일 L-카르니틴, 및 그의 약리학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 어느 하나;를 포함하고,

상기 스타틴이 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴 및 플루바스타틴으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는,

스타틴의 치료 효능은 보존하면서 스타틴-유발된 독성을 감소시키기 위한 약학 조성물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 스타틴이 심바스타틴인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 알카노일 L-카르니틴이 아세틸 L-카르니틴, 프로피오닐 L-카르니틴, 부틸 L-카르니틴, 발레릴 L-카르니틴 및 이소발레릴 L-카르니틴으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, 상기 알카노일 L-카르니틴이 프로피오닐 L-카르니틴인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, L-카르니틴이 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 상기 L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴의 약리학적으로 허용가능한 염이 클로라이드, 브로마이드, 오로테이트, 산 아스파테이트, 산 시트레이트, 산 포스페이트, 푸마레이트 및 산 푸마레이트, 말리에이트 및 산 말리에이트, 뮤케이트, 산 옥살레이트, 산 셀페이트, 글루코스 포스페이트, 타르트레이트 및 산 타르트레이트로 이루어진 그룹 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

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.

제 1 항의 약학 조성물에 포함되는 20 mg/일 이상의 치료 유효량의 스타틴; 및

상기 스타틴-유발된 독성 부작용의 해독량의 L-카르니틴, 탄소수 2 내지 6의 선형 또는 분지된 알카노일 L-카르니틴, 및 그의 약리학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 어느 하나

가 미리 정해진 투여 용량으로 순차적 또는 동시적인 투여를 위하여 각각 별개 포장된 것을 특징으로 하는 제 1 항의 약학 조성물을 포함하는 제품.

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

제 1 항에 있어서, 상기 L-카르니틴, 탄소수 2 내지 6의 선형 또는 분지된 알카노일 L-카르니틴, 및 그의 약리학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 어느 하나의 용량은 100~3000mg/일 인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 22.

제 1 항에 있어서, 상기 스타틴-유발된 독성 부작용은 위장 장애, 피부 발진, 두통, 수면 장애, 근 질환 중에서 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

명세서

기술분야

본 발명은 지질 대사 질환에 의해 야기된 질병의 치료를 위한 약학 조성물, 및 특히 스타틴-유발된 독성 부작용의 예방 및 치료에 유용한, 스타틴 및 L-카르니틴 또는 그의 알카노일 유도체들 중 하나를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

지질 대사 질환과 관련된 심혈관 질환은 산업화된 국가에서 매우 흔하다. 예를 들어 이탈리아에서는 전체 사망률의 40% 이상이 이에 해당한다(Capocaccia R., Farchi G., Prati S. et al.: La mortalita' in Italia nell'anno 1989. Rapporto ISTISAN 1992/22). 콜레스테롤과 관상 심장 질환간의 관계에 대한 지식은 최근 몇 년간 수행된 전염병학 연구로부터 유래한다. 이러한 연구에 대한 결론은 중증 관상 죽상경화증의 발생이 혈청 콜레스테롤 수준과 밀접하게 관련됨을 지적한다 (McGill H.C. Jr. et al.: The International Atherosclerosis Project. Lab. Invest. 18: 463-653, 1968; Keys A.: Seven Countries: Death and Coronary Heart Disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980).

적절한 식사를 통한 식습관의 보정이 고지혈증의 경우 항상 채택되는 첫 번째 처치이다. 그러나, 엄격한 식사 섭생의 만연된 과민성, 고콜레스테롤혈증의 중증도 또는 유전형 내성으로 인해 항상 좋은 결과가 얻어지는 것은 아니다.

이러한 경우에, 목적하는 결과를 얻기 위해서, 즉 정상적인 혈중 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준을 회복시키기 위해서는 지질-강하 약물을 이용한 약물학적 치료에 호소할 필요가 있는 것으로 나타났다. 상기 범주에는 콜레스테롤 수준을 효과적으로 감소시키는 약물과 트리글리세라이드 수준을 효과적으로 감소시키는 약물이 포함된다.

전자의 약물 그룹으로는 스타틴, 프로부콜 및 수지가 있으며, 후자의 그룹에는 피브레이트, 니코틴산 및 오메가-3-계열 지방산이 포함된다.

스타틴(심바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴 등)은 하이드록시-메틸글루타릴 조효소 A(HMG-CoA) 리덕타제 억제제이다. 상기 약제는 상기 효소를 억제함으로써 콜레스테롤의 간 합성을 감소시킨다(Lancet 1994; 334:1383-1389). 세포 내 콜레스테롤의 감소를 보상하기 위해서, 간 세포는 LDL 및 VLDL 계열의 지단백질에 대한 수용체를 보다 많이 생성시키고, 이러한 식으로 상기 지단백질을 혈류로부터 제거한다.

또한, 스타틴은 장에서 식사 기원의 콜레스테롤이 적게 흡수되게 하고 저-밀도 지단백질(LDL)에 존재하는 아포단백 B의 생산을 감소시킨다.

스타틴은 다른 콜레스테롤-강하제보다 양호한 내성이 있으나, 몇 가지 단점을 제공한다, 즉 상기 약물에 의해 야기되는 가장 흔한 부작용은 위장 장애, 피부 발진 및 두통이다.

다수의 환자들이 수면 장애(EJ Schaffer, N Engl J Med, 319:1222,1988; Lancet, 339:547, 1992년 2월 29일)를 불평한 반면, 트랜스아미나제 활성(GOT 및 GPT) 및 CK가 40 mg/kg 용량의 스타틴을 복용한 환자에서 기본 값에 비해 상당히 증가되는 것으로 관찰되었다(Schweiz Med Wochenschr 1991년 6월 29일; 121(26): 977-83).

더욱 또한, 심바스타틴으로 치료한 환자들은 근 질환, 횡문근 용해증, 근육 통증과 관련된 부작용과 혈청 CK 및 LDH 활성의 증가를 나타낸다(Dedlypere J.P. & Vermeulen A.(1991) Ann. Intern. Med. 114:342; Bizzarro N. et al.(1992) Clin. Chem. 38:1504).

EP 0383432에는 스타틴에 의해 야기된 골격근의 근 질환 치료를 위한 HMG-CoA 리덕타제 억제제와 조효소 Q10의 복합제가 개시되어 있다.

스타틴은 관상 심장 질환으로 인한 사망자 수를 감소시키는 것으로 보고되었으나, 다른 한편으로는 치료된 환자에서 종양 또는 외상과 같은 다른 사건들로 인해 사망자수가 증가함이 주목되었다(Davey-Smith G., Song F., Sheldon T.A., 콜레스테롤 강하와 사망률: 초기 위험 수위 고려의 중요성. BMJ 1993; 306: 1367-1373; Ravnskov U.; 관상 심장 질환에서의 콜레스테롤 강하 시험: 인용 및 결과의 도수. BMJ 1992; 305:15-19). 상이한 콜레스테롤-강하제(심바스타틴, 로바스타틴 및 프라바스타틴)로 처리한 어린 래트는 고 용량의 심바스타틴을 사용하는 경우 근 질환의 징후를 나타낸다(Reijneveld J.C. et al., 1976 Pediatr. Res. 39: 1028-1035). 더욱 또한, 문헌[Bhuiyan J. & Secombe D.W. 1996 Lipids 31: 867-870]에는 토끼에게 로바스타틴을 투여하면 간, 심장 및 골격근 L-카르니틴이 상당히 감소됨이 입증되어 있다.

동물 및 인간 대상자에서의 실험 결과들은 콜레스테롤 수준을 감소시키기 위해서 스타틴을 이용하는 약물학적 치료는 오직 단기간 동안 관상 질환 고 위험 환자들에서만 사용해야 함을 시사하였다(JAMA, 1996; 275:55-60).

다수의 알카노일 카르니틴, 특히 아세틸 L-카르니틴의 트리글리세라이드- 및 콜레스테롤-강하 효과도 똑같이 잘 공지되어 있다. 미국 특허 제 4,268,524 호에는 심혈관 질환 위험이 있는 환자의 혈장에서 LDL+VLDL:HDL 비(상기 환자에서 상기 비는 비정상적으로 높다)를 선택적으로 감소시키기 위해서 고 밀도 지단백질(HDL)의 수준을 증가시키는 치료 방법이 개시되어 있다. 상기 방법은 알카노일 카르니틴 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나를 하루에 5 내지 50 mg/kg 투여함을 포함한다.

상기 출원인의 이름으로 출원된 국제 특허 출원 제 WO99/01126 호에는 지질 대사 장애와 관련된 질환의 치료를 위해 알카노일 L-카르니틴을 스타틴과 함께 사용함이 개시되어 있다. WO99/01126에는 L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴이 스타틴-유발된 독성 부작용에 대해 보호 작용을 발휘함이 개시되지도 제시되지도 않았다.

문헌[Clin. Ter. 140(Suppl); 17-22, 1992]은 불필요한 독성 부작용을 일으키는 스타틴의 한계값 이하로 떨어지는 저 용량(10 mg/kg) 스타틴과 L-카르니틴의 용도에 관해서 교시한다.

문헌[Clin. Ter. 140(Suppl); 17-22, 1992]은 스타틴의 불필요한 독성 부작용을 피하기 위한 고 용량 스타틴과 연합된 알카노일 카르니틴의 용도를 제시하지도 교시하지도 않으며, 이를 위한 고 용량 스타틴과 연합된 카르니틴의 용도도 제시하지 않는다.

일본 특허 출원 공보 제 62126126 호에는 고지혈증과 간 장애를 일으키지 않으면서 다양한 질병에 대한 치유 효과를 향상시킬 수 있는 L-카르니틴, 트리글리세라이드 및 질소 공급원간의 연합으로 구성되는 영양 조성물이 개시되어 있다. 일본 특허 출원 공보 제 62126126 호는 스타틴의 불필요한 독성 부작용을 피하기 위한 고 용량 스타틴과 연합된 알카노일 카르니틴의 용도를 제시하지도 교시하지도 않으며, 이를 위한 고 용량 스타틴과 연합된 카르니틴의 용도도 제시하지 않는다.

발명의 요약

본 발명에 이르러, 뜻밖에도 L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴(이때 선형 또는 분지된 알카노일은 탄소수 2 내지 6을 갖는다), 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나와 스타틴의 통합된 용도(이 용어는 하기에 상세하게 정의될 것이다)가 스타틴-유발된 독성 부작용에 대해 보호 작용을 제공함이 밝혀졌다.

L-카르니틴 및 알카노일 L-카르니틴의 잘 알려진 독성 부작용의 결여 및 스타틴-유발된 독성 부작용에 대해 상기 화합물들에 의해 발휘된 보호 작용은 스타틴을 통상적으로 투여되는 용량(10 내지 20 mg/일)보다 높은 용량으로 사용할 수 있게 한다.

본 발명에 따른 통합된 용도는 심혈관 질환의 위험이 높은 고콜레스테롤혈증 및/또는 고트리글리세라이드혈증 환자의 단기, 중기 또는 장기 치료에 특히 유용하고 안전하다.

실제로, L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴에 의해 발휘된 보호 효과 덕분에 인간 요법에 통상적으로 사용되는 용량보다 높은 스타틴 용량(이때 L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴의 용량은 100 내지 3000 mg/일일 수 있다)을 사용할 수 있게 된 것으로 밝혀졌다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 내용에서, 상기 언급한 화합물의 “통합된 용도”가 의미하는 것은, 차별없이, (i) 공동-투여, 즉 L-카르니틴 또는 상기 알카노일 L-카르니틴들 중 하나 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나와 스타틴의 실질적으로 동시적인 투여, 또는 (ii) 가능한 부형제들 이외에 상기 유효 성분들을 함께 및 혼합하여 포함하는 조성물의 투여이다. 공동-투여가 의미하는 것은 또한 별개 투여형의 L-카르니틴 또는 상기 알카노일 L-카르니틴들 중 하나, 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나 및 스타틴을, 환자의 증상을 기준으로 주치의가 정한 투여 섭생에 따라 유효 성분들의 통합된 동시적인 복용을 위한 설명서와 함께 포함하는 팩 또는 제품이다.

따라서 본 발명은 L-카르니틴 또는 상기 알카노일 L-카르니틴들 중 하나 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나와 스타틴의 공동-투여, 및 경구 또는 비 경구 투여될 수 있는 상기 두 유효 성분들의 혼합물을 포함하는 약학 조성물을 모두 포함한다.

본 발명의 주제는 또한 지질 대사 장애에 의해 야기된 질환의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한, 치료 유효량의 스타틴 및 해독량의 L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴(이때 선형 또는 분지된 알카노일은 탄소수 2 내지 6을 갖는다) 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나의 용도를 포함하며, 상기 약제가 스타틴-유발된 독성 부작용을 감소시킴을 특징으로 한다.

본 발명의 추가의 주제는 스타틴-유발된 독성 부작용의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한, 해독량의 L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴(이때 선형 또는 분지된 알카노일은 탄소수 2 내지 6을 갖는다) 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나의 용도이다.

본 발명은 또한 스타틴-유발된 독성 부작용의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한, L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴(이때 선형 또는 분지된 알카노일은 탄소수 2 내지 6을 갖는다) 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나의 용도를 포함한다.

스타틴은 바람직하게는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴 및 플루바스타틴으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, 알카노일 L-카르니틴은 바람직하게는 아세틸 L-카르니틴, 프로피오닐 L-카르니틴, 부티릴 L-카르니틴, 발레릴 L-카르니틴 및 이소발레릴 L-카르니틴, 및 이들의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

보다 바람직하게는, 스타틴은 심바스타틴이고 알카노일 L-카르니틴은 프로피오닐 L-카르니틴 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나이다.

훨씬 더 바람직하게는, 스타틴은 심바스타틴이고 카르니틴은 L-카르니틴 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나이다.

알카노일 L-카르니틴의 약리학적으로 허용가능한 염이 의미하는 것은 독성 부작용을 일으키지 않는 산과 상기 화합물과의 임의의 염이다. 이러한 산은 약리학자들과 약학 기술 전문가들에게 잘 공지되어 있다.

알카노일 L-카르니틴의 약학적으로 허용가능한 염들의 예로는 비 제한적으로 클로라이드, 브로마이드, 오로테이트, 산 아스파테이트, 산 시트레이트, 산 포스페이트, 푸마레이트 및 산 푸마레이트, 말리에이트 및 산 말리에이트, 류케이트, 산 옥살레이트, 산 셀레이트, 글루코스 포스페이트, 타르트레이트 및 산 타르트레이트가 있다.

보다 많은 용량의 스타틴의 사용을 부여함으로써, 본 발명에 따른 복합제는 지질 대사 장애와 관련된 질환의 보다 양호한 치료를 허용하고, 따라서 보다 큰 치료 성공을 이룬다.

본 발명에 따른 복합제는 또한 특히 스타틴의 독성 부작용으로 인한 치료의 중단 없이 보다 장기간 동안 예정된 치료 프로토콜을 유지할 수 있는 가능성으로 인한 치료 성공률의 증가 덕분에 치료된 환자의 치유 및 수명 연장에 기여한다.

스타틴의 독성 부작용에 대한 L-카르니틴 또는 알카노일 L-카르니틴의 보호 작용은 하기에 보고된 실험 연구의 결과에 의해 확인되었다.

이들 실시예에서는 단지 L-카르니틴만을 참고로 하였지만, 상기와 같은 보호가 또한 상기 언급한 알카노일 L-카르니틴들 및 이들의 약리학적으로 허용가능한 염들에 의해 제공됨은 물론이다.

실시예

실시예 1

체중 45 내지 50 g의 23 일된 수컷 위스타 래트를 사용하였다. 상기 동물들을 우리 당 5 마리씩, 22 ± 2 °C의 항온 및 $55 \pm 15\%$ 의 상대 습도가 유지되고 12 시간의 명암 주기가 제공되는 폴리카보네이트 우리에서 수용하였으며, 4RF21 펠릿 사료(Mucedola)를 공급하고 수돗물을 마음껏 주었다.

대조군은 14 마리의 동물들로 이루어진 반면, 하기의 실험 계획안에 따라 다양한 용량의 심바스타틴 및 심바스타틴 + L-카르니틴으로 처리된 그룹들은 각각 10 마리의 동물들로 이루어졌다:

-대조군(처리 안됨);

-심바스타틴 70 mg/kg;

-심바스타틴 140 mg/kg;

-심바스타틴 210 mg/kg;

-심바스타틴 70 mg/kg + L-카르니틴 400 mg/kg;

-심바스타틴 140 mg/kg + L-카르니틴 400 mg/kg;

-심바스타틴 210 mg/kg + L-카르니틴 400 mg/kg.

L-카르니틴을 위 영양 튜브를 통해, 스타틴으로 처리된 그룹에게는 0.5% 카복시메틸셀룰로즈(CMC)에, 또는 단독 투여시에는 물에 현탁시켜 1 일 2 회(2×200 mg/kg) 경구 투여에 의해 제공하였다.

심바스타틴을 0.5% 카복시-메틸셀룰로즈(CMC)(10 ml/kg)에 현탁시켜 경구 투여하였다.

치료 지속 기간은 9일이었다.

최종 처리 후 24 시간째에, 동물들을 마취시키고 설하 정맥으로부터 혈액 샘플을 취하였다.

상기 혈액을 400 rpm에서 30 분간 원심분리시키고 상기와 같이 수득된 혈청을 사용하여 CK, GOT, GPT 및 콜레스테롤의 혈장 수준을 평가하였다.

상기 CK, GOT, GPT 및 콜레스테롤 분석을 코바스 미라 에스(Cobas Mira S)(Roche) 자동 분석기 및 로슈 진단 키트를 사용하여 수행하였다.

혈장 효소 활성이 대단히 불균형한 분포를 나타내었기 때문에, 상기 데이터를 비-파라메트릭 만-휘트니 U 시험을 사용하여 분석하기로 결정하였으며; 상기 시험 데이터를 관련 범위와 함께 중앙값으로 나타낸다.

얻어진 결과를 표 1에 나타낸다.

[표 1]

		GOT U/L	GPT U/L	CK U/L	콜레스테롤 mg/dl
대조군	중앙값 범위	140.73 96.4-196.4	45.94 40.3-57.4	1056.12 477.7-1616.4	73.18 60.3-80.7
심바스타틴 70 mg/kg	중앙값 범위	125.68 98.8-237.1	50.65 41.1-73.6	971.51 396.8-1754.2	71.35 44.6-87.1
심바스타틴 140 mg/kg	중앙값 범위	189.97*** 139.0-293.8	69.18*** 40.7-98.7	1308.92 417.8-1836.1	56.72 44.2-81.3
심바스타틴 210 mg/kg	중앙값 범위	686.69*** 172.3-5288.8	93.71** 35.5-494.9	1784.32* 8808-4887.0	46.54*** 35.9-66.1
심바스타틴 70 mg/kg + L-카르니틴 200 mg/kg	중앙값 범위	123.14 100.4-204.4	50.42 37.8-76.6	709.29 442.0-1840.1	74.95 56.7-119.4
심바스타틴 140 mg/kg + L-카르니틴 200 mg/kg	중앙값 범위	209.45 112.3-373.6	57.49 42.3-138.0	762.53* 350.2-1455.7	57.21 33.2-75.3
심바스타틴 210 mg/kg + L-카르니틴 200 mg/kg	중앙값 범위	435.11 134.0-2422.7	77.80 51.8-494.9	741.65* 535.2-2425.0	40.06 31.3-66.5
만-휘트니 U 시험: -유의수준:***=p<0.002; **=p<0.02; *=p<0.05 -스타틴(단독)으로 처리된 그룹의 유의수준을 대조군에 대해 계산하였다. -스타틴을 L-카르니틴과 함께 처리한 그룹의 유의수준을 스타틴으로 단독 처리한 그룹에 대해 계산하였다.					

표 1의 결과는 최고 용량(210 mg/kg)의 심바스타틴을 투여하면 대조군에 비해 혈장 GOT(p<0.002), GPT(p<0.002) 및 CK(p<0.05)가 상당히 현저하게 증가함을 가리킨다. 보다 적은 용량(140 mg/kg)에서, 심바스타틴 처리는 시험된 모든 효소 활성에서 GOT(p<0.002) 및 GPT(p<0.02)의 상승을 일으켰다.

최저 용량(70 mg/kg)의 심바스타틴 처리는 시험된 효소 활성을 현저하게 증가시키지 않았다.

콜레스테롤 수준은 사용된 최고의 심바스타틴 용량에서만 현저하게 낮아졌다.

심바스타틴 처리된 그룹에 대한 L-카르니틴의 투여는 심바스타틴만으로 처리된 그룹에 비해 혈장 CK 활성을 강하시키는 것으로 나타났다. 통계학적으로, L-카르니틴 투여는 140 및 210 mg/kg의 심바스타틴 용량에서 혈장 CK 상승을 상쇄시키는데 현저하게 효과적이었다(표 1).

L-카르니틴과 배합된 최저 용량(70 mg/kg)의 심바스타틴 처리는, 통계학적으로 의미있는 범위까지는 아니지만, 동일한 용량의 심바스타틴 단독 처리에 비해 혈장 CK 활성을 감소시켰다.

이러한 연구 결과들은 본 발명의 기본을 구성하는 스타틴의 독성 부작용에 대한 L-카르니틴 및 알카노일 L-카르니틴의 보호 작용에 대한 상당한 증거를 제공한다.

첫 번째와 동일한 방식으로 수행된 두 번째 실험에서, 유일한 차이는 L-카르니틴을 동물들의 음료수에 투여한 것이며, 필적할만한 결과가 얻어졌다.

따라서, 본 발명의 추가의 실현은 동물, 예를 들어 가축 및 특히 애완동물의 치료에서 상기 정의에 따른 L-카르니틴 또는 그의 알카노일 유도체들 중 하나, 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염들 중 하나와 스타틴의 통합된 용도를 포함한다. 이러한 특별한 실현에서, L-카르니틴 또는 그의 유도체들 중 하나는 희석시킬 음료수 또는 계량 용량의 액체 형태에 용해되는 고체 형태, 예를 들어 푸마레이트, 타르트레이트 또는 뮈케이트일 수 있다.