

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.06.1999 30.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/138008 1999/99830415**

(33) Země priority: **US EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/05091**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/74675**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4218

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

A 61 K 31/405

A 61 K 31/22

A 61 K 31/205

A 61 P 3/06

//(A 61 K 31/405, A 61 K 31:205)

(71) Přihlašovatel:

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S. P. A., Rome, IT;

(72) Původce:

Arduini Arduino, Rome, IT;
Peschechera Alessandro, Ostia Lido, IT;
Carminati Paolo, Milan, IT;

(74) Zástupce:

Vandělíková Jana Ing., Petřská 12, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Antilipemické kombinace obsahující inhibitory
HMG-KoA reduktázy a karnitiny

(57) Anotace:

Je popsán farmaceutický přípravek obsahující léčivo snižující obsah lipidů jako je například lovastatin, pravastatin a fluvastatin a L-karntin nebo alkanoyl-L-karnitin, který při zachování účinnosti léčiva snižujícího obsah lipidů nemá v podstatě toxické nebo vedlejší účinky typické pro takové léčivo.

Antilipemické kombinace obsahující inhibitory HMG-KoA reduktázy a karnitiny

Oblast techniky

Zde popsaný vynález se týká farmaceutického přípravku k léčbě onemocnění způsobených poruchami lipidového metabolismu a zvláště farmaceutického přípravku obsahujícího statin a L-karnitin nebo jeden z jeho alkanoylových derivátů, vhodný k prevenci a léčbě účinků vyvolaných statinem nebo jeho vedlejšími účinky.

Dosavadní stav techniky

Kardiovaskulární onemocnění spojená s poruchami lipidového metabolismu jsou v průmyslových zemích velmi častá. Například v Itálii představují více než 40 % celkové úmrtnosti (Capocaccia, R., Farchi, G., Prati, S., et al., La mortalita in Italia nell'anno 1989. Rapporto ISTISAN 1992/22). Naše znalosti vztahu cholesterolu a koronárních onemocnění srdce vycházejí z epidemiologických studií provedených v posledních letech. Závěry těchto studií ukazují na to, že vývoj závažné koronární aterosklerozy má přímý vztah k hladině cholesterolu v séru (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).

U případů hyperlipidemie je prvořadá úprava stravovacích zvyklostí odpovídající výživou. Přesto se nedosahuje vždy pro velkou intoleranci dobrých výsledků i při přísném stravovacím režimu a to

podle závažnosti hypercholesterolemie nebo odolnosti genetického typu.

U těchto případů je k dosažení požadovaných výsledků pro obnovení tak zvané normální hladiny triglyceridů a cholesterolu nutné sáhnout k farmakologické léčbě přípravky snižujícími hladinu lipidů. Do této kategorie patří jak léčiva, která snižují převážně hladinu cholesterolu, tak léčiva, která snižují převážně hladinu triglyceridů.

Do první skupiny léčiv náleží statiny, probucol a pryskyřice a do druhé skupiny náleží fibráty, kyselina nikotinová a skupina omega-3-mastných kyselin.

Statiny (simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin a podobné) jsou inhibitory reduktázy hydroxymethylglutaryl koenzymu A (HMG-KoA). Inhibicí tímto enzymem snižují hepatickou syntézu cholesterolu (Lancet, 334, 1383 – 1389, 1994). Jako kompenzaci snížení intracelulárního cholesterolu vytvářejí jaterní buňky více receptorů pro lipoproteiny skupiny LDL a VLDL, které se touto cestou odstraňují z krevního řečiště.

Statiny navíc způsobují nižší absorpci cholesterolu ze stravy ve střevech a omezují výtěžek apoproteinu B přítomného v lipoproteinech s nízkou denzitou (LDL).

Statiny jsou lépe tolerovány než jiné látky snižující cholesterol, avšak mají jisté nevýhody: nejběžnějším vedlejším účinkem tohoto léčiva jsou gastrointestinální poruchy, kožní vyrážky a bolesti hlavy.

Mnoho pacientů trpí poruchami spánku (Schaffer, E. J., Engl, N., J. Med. 319, 1222, 1988; Lancet, 339, 547, 29. únor 1992), a u pacientů, kteří berou statiny v dávkách 40 mg.kg^{-1} (Schweiz. Med. Wochenschr., 121, (26), 977 – 83, 29. červen 1991) bylo pozorováno významné zvýšení aktivity transaminázy (GOT a GPT) a CK nad základní hodnoty.

U pacientů léčených simvastatinem se objevily vedlejší účinky spojené s myopatií, rhabdomyolýzou, bolestivostí svalů a zvýšení hodnot CK v séru a aktivitou LDH (Dedypere, J. P. a Vermeulen, A., Ann. Intern. Med., 114, 342, 1991; Bizzarro, N., et al., Clin. Chem., 38, 1504, 1992).

EP 0383432 popisuje kombinaci inhibitoru reduktázy HG-KoA a koenzymu Q10 k léčbě myopatie kosterního svalstva způsobené statiny.

Bylo uvedeno, že statiny způsobují omezení velkého počtu smrtelných případů pocházejících z koronárních onemocnění srdce, avšak na druhé straně bylo u léčených pacientů zjištěno zvýšení počtu smrtelných případů z jiných příhod jako jsou nádory nebo traumata (Davey-Smith, G., Song, F., Sheldon, T. A., Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level at risk. BMJ, 306, 1367 – 1373, 1993; Ravnshov, U., Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. BMJ 305, 15 – 19, 1992). Mladé krysy, které obdržely různé látky snižující hladinu cholesterolu (simvastatin, lovastatin a

pravastatin) vykazovaly při podávání vysokých dávek simvastatinu známky myopatie (Reijneveld, J. C., et al., *Pediatr. Res.*, 39,, 1028 – 1035, 1976). Bhuiyan, et al (Bhuiyan, J. a Seccombe, D. W., *Lipids*, 31, 867 – 870, 1996) navíc ukázal, že podávání lovastatinu králíkům způsobuje významné snížení L-karnitinu v játrech, srdečním svalu a kosterním svalstvu.

Výsledky pokusů na zvířatech a lidských jedincích inspirují k tomu, aby bylo pro omezení hladiny cholesterolu používána farmakologická léčba statiny pouze u pacientů s vysokým rizikem koronárního onemocnění, a to jen krátkodobě (*JAMA*, 275, 55 – 60, 1996).

Rovněž jsou dobře známy účinky mnoha alkanoylkarnitinů, zvláště acetyl-L-karnitinů na snižování hladiny triglyceridů a chlolesterolu. US patent 4,268,524 popisuje terapeutický způsob zvyšování hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL), rovněž tak jako selektivní snižování poměru LDL + VLDL : HDL v plazmě u pacientů s rizikem kardiovaskulárních onemocnění, u kterých je tento poměr abnormálně vysoký. Tento způsob zahrnuje denní podávání 5 až 50 mg.kg⁻¹ alkanoylkarnitinu nebo jedné z jeho farmakologicky přijatelných solí.

Příhláška mezinárodního patentu WO99/01126 podaná jménem vynálezce popisuje používání alkanoyl-L-karnitinu v kombinaci se statiny k léčbě onemocnění spojených s poruchami lipidového metabolismu. WO99/01126 neuvádí ani nenavrhuje, že by L-karnitin nebo alkanoyl-L-karnitiny vyvolávaly ochranné působení proti toxickým účinkům vyvolaným statinem nebo proti jeho vedlejším účinkům.

Clin. Ter. 140 (Suppl); 17 – 22, 1992 poučuje o využívání L-karnitinu a malé dávky statinu (10 mg na den), která spadá pod prahovou hodnotu, při které statiny způsobují nežádoucí toxické vedlejší účinky.

Clin. Ter. 140 (Suppl); 17 – 22, 1992 nenavrhuje ani nepoučuje o využívání alkanoyl-L-karnitinu ve spojení s vysokými dávkami statinu, ani nenavrhuje využívání karnitinu ve spojení s vysokými dávkami statinů k zamezení jejich nežádoucích vedlejších toxických účinků.

Příhláška japonského patentu č. 62126126 popisuje nutriční přípravek připravený spojením L-karnitinu, triglyceridů a zdroje dusíku schopný zvýšit léčebný účinek na různá onemocnění bez způsobení hyperlipidemie a hepatického onemocnění. JP č. 62126126 nenavrhuje ani nepoučuje o využívání alkanoyl-L-karnitinu ve spojení s vysokými dávkami statinu, ani nenavrhuje využívání karnitinu ve spojení s vysokými dávkami statinů k předcházení nežádoucích vedlejších toxických účinků.

Podstata vynálezu

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že koordinované použití – tento termín bude přesněji definován dále – L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinů, u kterých má lineární nebo rozvětvený alkanoyl 2 až 6 uhlíkových atomů, nebo jedné z jejich farmakologicky přijatelných solí a statinu poskytuje ochranný účinek proti toxickým účinkům vyvolaných statinem nebo jeho vedlejším účinkům.

Dobře známá absence toxických a vedlejších účinků L-karnitinu a alkanoyl-L-karnitinů a ochranné působení vyvolané těmito sloučeninami proti toxickým účinkům vyvolaným statiny nebo jejich vedlejšími účinkům umožňuje použití statinů v dávkách vyšších než obvykle podávaných (10 až 20 mg denně).

Koordinované použití podle vynálezu je zvláště vhodné a bezpečné při léčbě jak hypercholesterolemických, tak hypertriglyceridemických pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění krátkodobě, nebo po středně dlouhou dobu či dlouhodobě.

Díky protektivnímu účinku vyvolanému L-karnitinem nebo alkanoyl-L-karnitiny bylo ve skutečnosti zjištěno, že je možné používat vyšší dávky statinu než se běžně v humánní terapii používaly, při dávkách L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinů 100 až 3000 mg denně.

V souvislosti se zde popisovaným vynálezem je „koordinovaným použitím“ výše uvedených sloučenin míněno nezávisle jak (i) společné podávání, tj. v podstatě souběžné podávání L-karnitinu nebo jednoho z dříve jmenovaných alkanoyl-L-karnitinů nebo jejich farmakologicky přijatelných solí a statinu, nebo (ii) podávání přípravku obsahujícího dříve jmenované účinné složky v kombinaci a ve směsi či s přidavkem případných excipientů. Koordinovaným podáváním je také míněno balení nebo vyrobené zboží obsahující přesnou dávkovou formu L-karnitinu nebo jednoho z dříve uvedených alkanoyl-L-karnitinů nebo jejich farmakologicky přijatelných solí a statinu doprovázené pokyny pro koordinovaný současný příjem účinných složek podle dávkového režimu stanoveného předem ošetřujícím lékařem na základě pacientova stavu.

Zde popsáný vynález zahrnuje jak společné podávání L-karnitinu nebo dříve uvedených alkanoyl-L-karnitinů nebo jejich farmakologicky přijatelných solí, tak statinu a farmakologických přípravků obsahujících směs dvou účinných složek, které mohou být podávány orálně nebo parenterálně.

Předmět zde popisovaného vynálezu zahrnuje také používání terapeuticky účinného množství statinu a detoxifikačního množství L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu, který má lineární nebo rozvětvený alkanoyl se 2 až 6 uhlíkovými atomy, nebo jedné z jejich farmakologicky přijatelných solí k přípravě léčivého prostředku vhodného k léčbě onemocnění způsobených poruchami

metabolizmu lipidů a charakterizovaného tím, že tento jmenovaný léčivý prostředek omezuje toxické účinky vyvolané statinem či jeho vedlejší účinky.

Dalším předmětem zde popisovaného vynálezu je využívání detoxifikačního množství L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu s lineárním nebo rozvětveným řetězcem se 2 až 6 uhlíkovými atomy nebo jejich farmakologicky přijatelných solí k přípravě léčebných prostředků vhodných k léčbě toxických účinků vyvolaných statinem či jeho vedlejších účinků.

Zde popisovaný vynález také obsahuje využívání L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu s lineárním nebo rozvětveným řetězcem se 2 až 6 uhlíkovými atomy nebo jedné z jejich farmakologicky přijatelných solí k přípravě léčebných prostředků vhodných k léčbě toxických účinků vyvolaných statinem či jeho vedlejších účinků.

Statin se přednostně vybírá ze skupiny sestávající z lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu a fluvastatinu, zatímco alkanoyl-L-karnitin se přednostně vybírá ze skupiny sestávající z acetyl-L-karnitinu, propionyl-L-karnitinu, butyryl-L-karnitinu, valeryl-L-karnitinu a isovaleryl-L-karnitinu nebo jejich farmakologicky přijatelných solí.

Přednost se dává tomu, aby statinem byl simvastatin a alkanoyl-L-karnitinem byl propionyl-L-karnitin nebo jeho farmakologicky přijatelné sole.

Nejlépe je, pokud je statinem simvastatin a karnitinem je L-karnitin nebo jeho farmakologicky přijatelné sole.

Farmakologicky přijatelnou solí alkanoyl-L-karnitinu se míní jakákoliv sůl kyseliny, která nemá toxické nebo vedlejší účinky. Tyto sole jsou farmakologům a odborníkům ve farmaceutické technologii dobře známy.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí alkanoyl-L-karnitinů, i když nejen tyto, jsou chlorid, bromid, orotát, kyselý aspartát, kyselý citrát, kyselý fosforečnan, fumarát a kyselý fumarát, maleinát a kyselý maleinát, mukát, kyselý šťavelan, kyselý síran, glukofosfát, vínan a kyselý vínan.

Poskytování vyšších dávek statinů, kombinace podle vynálezu, umožňuje lepší léčbu onemocnění, která mají vztah k poruchám lipidového metabolismu, a dosahuje se tímto způsobem vyšších terapeutických účinků.

Kombinace podle vynálezu také přispívá k vyléčení a prodloužení života léčených pacientů mimo jiné díky zvýšenému terapeutickému úspěchu působeného možností dodržovat plánované léčebné schéma po delší dobu bez přerušování této léčby pro toxické nebo vedlejší účinky statinů.

Ochranný účinek L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitnu proti toxickým nebo vedlejším účinkům statinů byl potvrzen výsledky pokusných studií, které jsou uváděny dále.

I když se u těchto příkladů odkazuje pouze na L-karnitin, musí tím být míněno, že takováto ochrana je způsobována také výše uváděnými alkanoyl-L-karnitiny a jejich farmaceuticky přijatelnými solemi.

Příklad 1

Byly použiti samci krysy Wister ve stáří 23 dnů a vážící 45 až 50 g. Zvířata byla umístěna v polykarbonátových klecích po pěti zvířatech, teplota byla udržována stálá 22 ± 2 °C a relativní vlhkost 55 ± 15 % s cyklováním světla a tmy ve 12 hodinových intervalech, krmena pelety 4RF21 (Mucedola) s možností pití vody ad libitum.

Kontrolní skupina sestávala ze 14 zvířat, zatímco skupiny, kterým byl podáván simvastatin v různých dávkách a simvastatin s L-karnitinem byly desetičlenné s následujícím pokusným schématem:

- kontrolní (bez podávání přípravků);
- simvastatin 70 mg.kg^{-1} ;
- simvastatin 140 mg.kg^{-1} ;
- simvastatin 210 mg.kg^{-1} ;

- simvastatin 70 mg.kg^{-1} + L-karnitin 400 mg.kg^{-1} ;
- simvastatin 140 mg.kg^{-1} + L-karnitin 400 mg.kg^{-1} ;
- simvastatin 210 mg.kg^{-1} + L-karnitin 400 mg.kg^{-1} .

L-karnitin byl podáván orálně gastrickou sondou dvakrát denně (2 x 200 mg.kg^{-1}) suspendovaný v 0,5 % karboxymethylceluloze (CMC) skupinám, které dostávaly statin, nebo ve vodě, pokud se podával samotný.

Simvastatin byl podáván orálně suspendovaný v 0,5 % karboxymethylceluloze (CMC) (10 ml.kg^{-1}).

Podávání probíhalo po dobu 9 dnů.

24 hodin po posledním podání dostala zvířata anestezie a byla jim odebrána krev ze sublinguální vény.

Krev byla centrifugována při 400 1.min^{-1} po dobu 30 minut a takto získané sérum bylo použito k vyhodnocení plazmy na CK, GOT, GPM a cholesterol.

Analýzy CK, GOT, GPT a cholesterolu byly provedeny na automatickém analyzátoru Cobas Mira S (Roche) a s diagnostickou soupravou Roche.

Jelikož hodnoty enzymové aktivity plazmy vykazovaly vysoce nepravidelné rozložení, bylo rozhodnuto data analyzovat neparametrickým Mann-Whitneyovým U-testem; hodnoty získané z tohoto testu jsou uvedeny jako střední hodnoty s uvedeným rozpětím.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

		GOT U/L	GPT U/L	CK U/L	cholesterol mg.dl ⁻¹
kontrolní	střední	140,73	45,94	1056,12	73,18
	rozpětí	96,4-196,4	40,3-57,4	477,7-1616,4	60,3-80,7
simvastatin 70 mg.kg ⁻¹	střední	125,68	50,65	971,51	71,35
	rozpětí	98,8-237,1	41,1-73,6	396,8-1754,2	44,6-87,1
simvastatin 140 mg.kg ⁻¹	střední	189,98***	69,18***	1308,92	56,72
	rozpětí	139,0-293,8	40,7-98,7	417,8-1836,1	44,2-81,3
simvastatin 210 mg.kg ⁻¹	střední	686,69***	93,71**	1784,32*	46,54***
	rozpětí	172,3-5288,8	35,5-494,9	8808-4887,0	35,9-66,1
simvastatin 70 mg.kg ⁻¹ + L-karnitin 200 mg.kg ⁻¹	střední	123,14	50,42	709,29	74,95
	rozpětí	100,4-204,4	37,8-76,6	442,0-1840,1	56,7-119,4
simvastatin 140 mg.kg ⁻¹ + L-karnitin 200 mg.kg ⁻¹	střední	209,45	57,49	762,53*	57,21
	rozpětí	112,3-373,6	42,3-138,0	350,2-1455,7	33,2-75,3
simvastatin 210 mg.kg ⁻¹ + L-karnitin 200 mg.kg ⁻¹	střední	435,11	77,80	741,65*	40,06
	rozpětí	134,0-2422,7	51,8-494,9	535,2-2425,0	31,3-66,5

Mann-Whitneyův U-test:

- váha: *** = $p < 0,002$; ** = $p < 0,02$; * = $p < 0,05$;
- váha skupin, kterým byl podáván statin (samotný) byla počítána vzhledem ke kontrolní skupině;

- váha u skupin, kterým byl podáván statin v kombinaci s L-karnitinem byla počítána vzhledem ke skupině, které byl podáván samotný statin.

Výsledky uváděné v tabulce 1 ukazují, že podávání simvastatinu v nejvyšší dávce (210 mg.kg^{-1}) způsobilo podstatný a významný vzrůst GOT v plazmě ($p < 0,002$), GPT v plazmě ($p < 0,002$) a CK v plazmě ($p < 0,05$) v porovnání s kontrolní skupinou. Při nižších dávkách (140 mg.kg^{-1}) způsobilo podávání simvastatinu zvýšení účinnosti všech zkoušených enzymů GOT ($p < 0,002$) a GPT ($p < 0,02$).

Simvastatin podávaný v nejnižších dávkách (70 mg.kg^{-1}) nepůsobil významné zvýšení účinnosti zkoušených enzymů.

Hladina cholesterolu byla významně snížena pouze u nejvyšších použitých podávaných dávek.

Podávání L-karnitinu skupině, které byl podáván simvastatin vykazuje v porovnání se skupinou, která dostávala samotný simvastatin, nižší aktivitu CK v plazmě. Podávání L-karnitinu bylo statisticky významně účinnější jako protiváha zvyšování CK v plazmě u dávek simvastatinu 140 a 210 mg.kg^{-1} (tabulka 1).

Podávání simvastatinu v nejnižší dávce (70 mg.kg^{-1}) v kombinaci s L-karnitinem snižovalo v porovnání se samotným simvastatinem ve stejné dávce účinnost CK v plazmě, i když to nebylo ve statisticky významné hodnotě.

Výsledky těchto studií opatřené důkazy ochranného působení L-karnitinu a alkanoyl-L-karnitinů proti toxickým a vedlejším účinkům statinů jsou základem zde popisovaného vynálezu.

Ve druhém pokusu provedeném stejným způsobem jako první s jediným rozdílem v tom, že L-karnitin byl podáván zvířatům ve vodě k pití, byly získány srovnatelné výsledky.

Další realizace zde popsaného vynálezu tudíž spočívá v koordinovaném použití L-karnitinu nebo jednoho z jeho alkanoyl-L-derivátů nebo jedné z jejich farmakologicky přijatelných solí a statinu podle výše uvedených definic při jejich podávání zvířatům, zemědělským zvířatům, rovněž tak jako například, a to zvláště domácím mazlíčkům. U tohoto zvláštního způsobu může být L-karnitin nebo jeho deriváty v tuhé formě, jako například fumarát, vínán nebo mukát, rozpuštěný v pitné vodě, nebo jako odměřená kapalná dávka, která se zředí.

Patentové nároky

1. Farmaceutický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje detoxifikační množství L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu, ve kterém má lineární nebo rozvětvený alkanoyl 2 až 6 uhlíkových atomů, nebo jednu z jejich farmakologicky přijatelných solí a terapeuticky účinné množství inhibitoru reduktázy HMG-KoA v dávce vyšší než $20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$.
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že inhibitor reduktázy HMG-KoA se vybírá ze skupiny sestávající z lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu a fluvastatinu s tím, že přednost se dává simvastatinu.
3. Farmaceutický přípravek podle nároku 2 vyznačující se tím, že inhibitorem reduktázy HMG-KoA je simvastatin.
4. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 vyznačující se tím, že se alkanoyl-L-karnitin vybírá ze skupiny sestávající z acetyl-L-karnitinu, propionyl-L-karnitinu, butyryl-L-karnitinu, valeryl-L-karnitinu a isovaleryl-L-karnitinu.
5. Farmaceutický přípravek podle nároku 4 vyznačující se tím, že alkanoyl-L-karnitinem je propionyl-L-karnitin.
6. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 a dále nároků 2 nebo 3, vyznačující se tím, že obsahuje L-karnitin.
7. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, vyznačující se tím, že se farmakologicky přijatelná sůl L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinů vybírá ze skupiny ve které je chlorid, bromid, orotát, kyselý aspartát, kyselý citrát, kyselý fosforečnan, fumarát a kyselý fumarát, maleinát a kyselý maleinát, mukát, kyselý šťavelan, kyselý síran, glukofosfát, vínan a kyselý vínan.

8. Použití terapeuticky účinného množství inhibitoru reduktázy HMG-KoA v dávce vyšší než 20 mg na den a detoxifikačního množství L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu, ve kterém má lineární nebo rozvětvený alkanoyl 2 až 6 uhlíkových atomů, nebo jejich farmakologicky přijatelných solí k přípravě léčebných prostředků vhodných k léčbě onemocnění způsobených poruchami lipidového metabolismu.
9. Použití L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu, jehož lineární nebo rozvětvený alkanoyl má 2 až 6 uhlíkových atomů, nebo jedné z jejich farmakologicky přijatelných solí k přípravě léčebného prostředku vhodného k léčbě toxických nebo vedlejších účinků vyvolaných inhibicí reduktázy HMG-KoA.
10. Použití podle nároků 8 nebo 9 vyznačující se tím, že se inhibitor reduktázy HMG-KoA vybírá ze skupiny sestávající z lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu a fluvastatinu s tím, že se dává přednost simvastatinu.
11. Použití podle nároků 8 nebo 9 vyznačující se tím že, se alkanoyl-L-karnitin vybírá ze skupiny sestávající z acetyl-L-karnitinu, propionyl-L-karnitinu, butyryl-L-karnitinu, valeryl-L-karnitinu a isovaleryl-L-karnitinu s tím, že se dává přednost propionyl-L-karnitinu.
12. Použití podle nároků 8 nebo 9 vyznačující se tím, že alkanoyl-L-karnitinem je propionyl-L-karnitin.
13. Použití podle nároků 8 nebo 9 vyznačující se tím, že se použije L-karnitin.
14. Použití podle nároků 8 nebo 9, vyznačující se tím, že se farmakologicky přijatelná sůl L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu vybírá ze skupiny ve které je chlorid, bromid, orotát, kyselý aspartát, kyselý citrát, kyselý fosforečnan, fumarát a kyselý

fumarát, maleinát a kyselý maleinát, mukát, kyselý šťavelan, kyselý síran, glukofosfát, vínán a kyselý vínán.

15. Koordinované použití terapeuticky účinného množství inhibitoru reduktázy HMG-KoA v množství vyšším než 20 mg denně vybíraného ze skupiny sestávající z lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu a fluvastatinu a detoxifikačního množství L-karnitinu nebo alkanoyl-L-karnitinu, jehož lineární nebo rozvětvený alkanoyl má 2 až 6 uhlíkových atomů, nebo jedné z jeho farmakologicky přijatelných solí k omezení toxicity vyvolané inhibitorem reduktázy HMG-KoA a zachování terapeutické účinnosti inhibitoru reduktázy HMG-KoA.
16. Použití podle nároku 14, při kterém je podávání postupné.
17. Použití podle nároku 14, při kterém je podávání v podstatě souběžné.
18. Výrobek obsahující farmaceutický přípravek podle nároku 1 doprovázený pokyny pro koordinovaný a souběžný přísun léčiva nebo pro jeho přísun podle předem stanoveného režimu.