(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 29/74

(45) 공고일자 2000년10월16일
(11) 등록번호 10-0269844
(24) 등록일자 2000년07월25일

(21) 출원번호	10-1994-0701826	(65) 공개번호	특1994-0703326
(22) 출원일자	1994년05월30일	(43) 공개일자	1994년10월24일
번역문제출일자	1994년05월30일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP 93/00007	(87) 국제공개번호	WO 94/07830
(86) 국제출원일자	1993년02월25일	(87) 국제공개일자	1994년04월14일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EP 유럽특허 : 덴마크 핀랜드 모나코 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 헝가리 일본 대한민국 스리랑카 마다가스카르 노르웨이 루마니아 미국 북한		
(30) 우선권주장	107/92 1992년09월29일 쿠바(CU)		

(73) 특허권자 라보라토리오스 달머 에스 에이 찰스 구티에르츠 칼자드
쿠바, 라 하바나, 플라야, 애브뉴 25 # 15819아드니퍼 에스에이
스위스,체하-1700프리보르그,뤼 한스 프라이스1

(72) 발명자 라구나그라니자아빌리오
쿠바,라하바나,11007호,카레2
마그라너헤르난데즈쥬안
쿠바,라하바나,베다도,116호,카레19
카르바잘퀸타나다이즈
쿠바,라하바나,플라야,산타페,카레284
아루자자바라발마나로우르데스
쿠바,라하바나,512호,카레에이
마스페레리로로사
쿠바,라하바나,418호,마이아로드리궤즈
가르시아메사메리아그로스
쿠바,라하바나,1515호,카레9

(74) 대리인 강명구

심사관 : 박길채

(54) 고위 1가 지방산 알코올의 혼합물, 자당납에서 이의 수득방법과 이의 제약학적 용도

요약

22 내지 38탄소원자의 고위 1가 지방족 알코올의 혼합물을 자당납에서 비누화시키고 유기용매로 추출하여 얻을 수 있다. 테트라코사놀, 헥사코사놀, 헵타코사놀, 옥타코사놀, 노나코사놀, 트리아코사놀, 도트리아코사놀, 그리고 테트라트리코사놀을 포함하는 혼합물은 과콜렉스테롤혈증과 혈소판 과응집성, 허혈과 혈전증과 같은 아테롬성 복합물질의 치료에 이용되고, 위궤양 유도된 약물을 저해시키고 남성 성기능을 개선시키는데 이용된다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

고위 1가 지방산 알코올의 혼합물, 자당납에서 이의 수득방법과 이의 제약학적 용도

[도면의 간단한 설명]

제 1 도는 혈청 콜레스테롤 양에 대한 M.H.P.A.A 의 효과를 나타내고,

제 2 도는 혈청 LDL-C 의 양에 대한 M.H.P.A.A 의 효과를 나타내며,

제 3 도는 혈청 콜레스테롤 변화에 대한 M.H.P.A.A 의 효과를 나타내며,

제 4 도는 정상 콜레스테롤 혈증이 있는 토끼에서 혈청 LDL-C 변화(%)를 나타내며, 이 실험에서 주입된 최다량의 M.H.P.A.A는 혈청 콜레스테롤과 LDL-C 를 각 51%와 78%로 감소시킨다.

제 5 도는 정상 콜레스테롤 혈증이 있는 토끼에서 혈청 HDL-C 양에 M.H.P.A.A의 효과를 나타낸다. HDL-C 의 양은 4개의 모든 집단에서 상당한 변화를 생산되지 않는다.

제 6 도는 혈청 트리글리세리드에 M.H.P.A.A 의 효과를 설명한 것이고,

제 7 도는 정상 콜레스테롤 혈증이 있는 토끼의 혈청 트리글리세리드의 변화에 대한 M.H.P.A.A 의 효과를 설명한 것이다.

처리한 집단과 콘트롤 집단 사이에 트리글리세리드 % 변화의 비교는 상당하다(Mann Whitney, U, *p< 0.05) 약량에 대한 연관성은 나타나지 않는다.

제 8 도는 과지방 단백질혈증-II 환자의 기질 프로파일이 M.H.P.A.A의 효과를 나타낸 것으로써 콜레스테롤 LDL-C 와 HDL-C 의 변화는 평균값이 되며, 트리글리세리드의 변화는 중간값이 된다. HDL-C는 640% 상승되었고 트리글리세리드와 VLDL-C 는 7.80%와 10.83%로 각 감소되었다. 이와 같은 값의 변화는 상당한 것은 아니다. 표 17 에서 LDL-C HDL-C와 콜레스테롤/HDL-C 의 비의 변화를 나타낸 것으로 29.07%와 23.7% 씩 상당히 감소되었다.

제 9 도는 한 달간 M.H.P.A.A 주입된 쥐에서 ADP-유도된 혈소판 응집을 나타내고,

제 10 도는 한 달간 M.H.P.A.A 주입된 쥐에서 콜라겐 유도된 U Tests, 15cm 100% transmittance). 4주간 귀에 구강으로 주입된 M.H.P.A.A 는 ADP 와 콜라겐 유도된 혈소판 응집이 상당히 감소되어 M.H.P.A.A가 항-혈소판 약물로 작용됨을 알 수 있다.

제 11 도는 쥐 PRP 에서 ADP-유도된 혈소판 응집을 나타낸다. 집단은 Mann-Whitney U test 을 이용하여 비교한다. 혈액 채취전에 2시간에 주입된 M.H.P.A.A (50,200mg/kg)은 ADP-유도된 혈소판 응집을 저해시킨다. 소량(25mg/kg)의 경우 ADP 에 대한 반응의 변화가 적다. 최다량 M.H.P.A.A(200mg/kg)은 항-혈소판 효과의 시간별 과정의 연구를 위해 선택된다.

제 12 도는 각2μmol/L 농도에서의 ADP-유도된 혈소판 응집에 2시간 뒤에는 상당히 저해되나 6시간 뒤에는 거의 약간의 변화가 있으며 24시간 뒤에는 통계상으로 거의 변화가 없다. 이 결과에서는 혈액 채취 2시간 전에 쥐에 글리코사놀의 M.H.P.A.A 50과 200mg/kg 처리된 구강주입은 쥐의 PRP에서 약량의존형 ADP-유도된 혈소판 응집을 저해시킨다. ADP-유도된 응집에 M.H.P.A.A 의 저해 효과는 비가역적인데, 200mg/kg 처리후 6시간때 혈소판 응집의 저해는 약간 있었고, 처리후 24시간 뒤에는 그 효과가 거의 없었던 것으로 M.H.P.A.A 는 영구적인 세포수정을 유도시키지는 않음을 알 수 있다.

제 13 도는 쥐에서 맥관 혈소판 응집에 M.H.P.A.A 의 효과를 M.H.P.A.A 는 순환 혈소판 카운터에서 감소를 저해시키고 콜라겐에 의해 유도된 혈장에서의 MDA 농도는 동시에 증가시킨다.

제 14 도는 C57BL6 쥐에서 콜라겐 유도된 치사율에 M.H.P.A.A 의 효과를 설명한 것이다. 콜라겐-유도된 치사율은 360mg/kg 에서 M.H.P.A.A에 의해 상당히 감소된다. 콜라겐 유도된 치사율에 보호의 효과는 검사전에 이 양을 1 내지 4시간에 주입한 경우에 관찰될 수 있으나 검사전 8시간에 주입된 경우에는 나타나지 않는다.

제 15 도는 C57BL6 쥐에서 콜라겐-유도된 치사율에 M.H.P.A.A Test.

제 16 도는 쥐에 콜라겐 유도치사에 ASA 와 M.H.P.A.A 의 (Fisher's exact probability Test). M.H.P.A.A(180mg/kg)과 ASA(50mg/kg)의 복합은 콜라겐 유도된 치사율에서 상당히 감소됨을 보인다. 독립적으로 주입한 경우에 이 치료는 효과가 없다. 독립적으로 주입할 때 효과가 없는 M.H.P.A.A와 ASA 의 양은 함께 주입하는 경우에 보호성이 나타나는 것으로 M.H.P.A.A 와 ASA 의 항혈전성 효과 사이에 공조작용에 있음을 제시한다.

제 17 도는 쥐에서 뇌허혈에 M.H.P.A.A 와 ASA 사이에 또는 아스피린에 의해 전술한 양으로 동물에 별도 주입시키는 경우에 뇌허혈의 감소는 나타나지 않았다. 그러나 동시에 주입시키는 경우에 M.H.P.A.A 와 ASA 사이에 항-허혈 효과에 공조작용을 확인할 수 있었다.

제 18 도는 몽고리안 들쥐에서 유도된 뇌경색에 M.H.P.A.A 치료가 증상을 감소시키고, 치사율도 상당히 감소시키는 것으로 나타났다.

제 19 도는 C 4880 과 알코올 유도된 위궤양에 M.H.P.A.A 복각으로 주입된 경우(25mg/kg) C 4880 에탄올과 ASA 에 의해 유도되는 위궤양의 발생을 상당히 저해시킨다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 22개 내지 30개 탄소원자, 특히 24 내지 34개 탄소원자, 더욱 특별하게는 24, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34개 탄소 원자의 직쇄를 포함하는 고위 1가 지방산 알코올 혼합물에 관계한다.

이와 같은 혼합물은 배치에서 매우 생산성이 큰 각 알코올 조성물을 나타낸다.

본 발명에 따르면, 수득된 고위 1가 지방족 알코올의 혼합물(이하 M.H.P.A.A 라 칭함)은 특별한 제약학적 특징을 가지는데 콜레스테롤 감소,항-혈소판, 항-혈전 또는 항-이스퀘믹(isquemic)제로 이용되는 제약학적 조제물과 약물로 인한 궤양에 길항제 남성의 정력을 개선시키는데 활성성분으로 이용된다.

자당납(납, 동식물이 분비하는 소조하기 용이한 물질, 화학적으로는 지방산과 고위 1가 알코올의 고형 에스테르)과 그 천연소스, 진흙은 이들의 산업적 응용과 화학적 조성으로 인해 항상 관심의 대상이 된다. 자당에 납 함량은 0.1% 내지 0.3%의 범위가 된다.

농업적인 측면에서 납함량의 40% 만이 액으로 회석되고, 나머지는 손실된다.

천연납을 얻을 수 있는 진흙에 의해 수득된 40% 납품 95%가 흡수된다. 이와 같은 납은 에스테르 알데히드, 케톤, 하이드로카본, 지방산 그리고 알코올로 만들어지고, 그 양은 자당식물의 기원 및 납을 얻는데 사용되는 기술에 따라 다양해진다.

자당부산물에서 수득한 직쇄 지방산 알코올은 그 조성물과 수요 특징에 대해 연구되어왔다. 모든 종류의 납에서 상이한 집단의 조성물이 보고되고(J.A. Lamberton et al. 1959' Australian Journal of Chemistry 13, 261-268 and Horn A. and Martic JS., 1957; Journal of Science Food and Agriculture 10, 571), 수산화 알코올 포타슘 염와 균질한 비누화 작용, 수득하고, 비누화 안된 물질은 에스테르 반응을 시키고, 분자 증류에 의해 자당 상피납에서 지방 알코올을 얻는 방법을 제공한다.

고효율 고진공 컬럼을 통하여 알코올 혼합물을 분리해내는 또다른 방법에 대한 보고도 있다. 카르보닐 성분물을 화학적으로 분리하기 위한 고진공 납증류를 시키고, 잔류 납은 페트롤 에테르를 이용하여 추출한다. 용매는 기화시키고, 나머지 물질은 알루미나 그로마토그래피를 통하여 추가 분리를 위해 아세틸화 시킨다. 마지막으로 알칼리 가수분해를 통하여 알코올을 얻고, 에탄올에서 재결정화시키는데, 용융점은 80℃ 내지 82℃ 범위가 된다.

동물과 식물납으로 부터 고위 지방족 1가 알코올의 혼합물을 수득하는 과정은 지방 에스테르의 비누화 반응에 이어 적절한 용매를 이용하여, 압력이 60-300kg/㎠ 압력, 25-100℃ 온도에서 CO_2 임계 또는 초임계상대에서 알코올 혼합물을 추출하는 것에 기초하는데, 이 공정은 용해도에 따라 달라지고, 낮은 온도에서의 용해도와 압력변화을 변화시키면서 선택적으로 추출한다. 이 과정을 자당납에 이용하면 C_{20} 내지 C_{36} 알코올 혼합물 5%를 얻을 수 있다.

납에 이용되는 매우 유사한 추출방법(Inada S, Furukawa K., Masui T., Honda K., Ogasawara J. and Tsubikamoto G.: 1986; Process for recovering primary normal aliphatic higher alcohols JP 60-119514)은 에틸렌과 CO_2 의 임계 또는 초임계 상태에 기초한다. 임계 초임계 상태에서 혼합물로 부터 유기성분을 분리하는 것에 관해 설명한다. 분석학적인 면에서 모두다 가치있는 방법이 되나 그 규모가 클 때에는 컬럼 그로마토그래피 및 분자증류는 경제적인 측면에서 방해요인이 된다.

본 발명의 목적에 하나는 천연 또는 정제된 납을 포함한 자당납으로 부터 24 내지 34 탄소원자의 고위 1가 지방산 알코올 혼합물(M.H.P.A.A)을 분리 및 정제하는 것에 관한 것이다.

본 발명의 과정은 알칼리성 테륨하이드록시드 특히 분자량이 낮은 물질, 좀더 바람직하게는 나트륨, 칼륨, 칼슘과 같은 농추용액으로 이미 용융된 자당납의 균질한 가수분해 과정에 기초한다.

수산화물 용액의 농도는 납 중량에 대한 수산화물의 중량이 5%, 특히 8 내지 25%, 더 특별하게는 15 내지 25%가 되어야 한다. 비누화 반응은 30분이상 특별하게는 2 내지 5시간 동안 지속되는데, 이 단계에서 수득된 고형물은 액체-고체 추출기로 보내지고, 이때 M.H.P.A.A 는 유기용매로 추출하는데 이때 적절한 유기용매로는 → 3 내지 8개 탄소원자의 케톤, 1 내지 5개 탄소로된 알코올, 6 내지 9개 탄소로된 탄화수소, 선택적으로 할로포름 뿐만아니라 벤젠과 이들의 유도체와 같은 방향족 성분물에서 선택된다. 본 발명에서 사용된 몇 가지 적절한 용매는 다음과 같다. 아세톤, 메틸에틸 케톤, 펜타놀, 헥사논, 헵타논, 2-메틸 펜타논, 에탄올, 메탄올, 2-프로판올, 부탄올, 테르부탄올, 펜탄, 헥산, 옥탄, 콜로로포름, 1,2-디콜로로에탄, 디콜로로메탄, 트리콜로로에탄, 1,2,3-트리콜로로프로판, 벤젠, 톨루엔 페놀, p-메틸톨루엔등이 된다.

5 내지 10시간 추출시키고, 그 다음 연속하여 전술한 용매 또는 혼합물을 이용하여 생성물을 결정화시킨다. 수득률은 약 30%가 되고, 수득된 M.H.P.A.A의 순도는 80 내지 98% 적절하게는 90 내지 98% 가 된다. 따라서 22 내지 38 탄소원자의 알코올이 형성될 수 있다. 이는 76.5 내지 84.5℃ 사이의 용융점을 가지는 회색 혼합물이 된다. 융합된 실리카 미세컬럼에서 기체 크로마토그래피를 통하여 M.H.P.A.A를 분석하면 N-메틸-N-TMS-트리플로로아세타아미드(MSTFA)에 의해 유도된다.

자당납으로 부터 M.H.P.A.A를 수득하는 과정은 기존의 보고된 것에 비해 몇 가지 장점을 가진다. 첫째, 과정에 소요되는 시간이 상대적으로 짧다는 것이다. 본 발명의 또 다른 장점은 기존의 Sho의 방법에 의한 수득률이 5% 이하인 결과와 비교하면, 이 과정에서 얻어지는 수득률이 더 높다는 것이다(30%). 또 다른 장점은 기존에 보고된 것에 비해 순도가 상대적으로 높다는 것이다(98%). 따라서 본 발명에서 제시된 방법은 Inada et al(JP 60-119514) 와 Hagiwara Y.(JP 62-87537)에서 보고된 것과 비교하면 대량 생산에 적합하고 더 단순하다는 것이 된다.

표 1에서는 본 발명에 따라 수득된 M.H.P.A.A 의 혼합물익 정량적, 정성적 조성물을 나타낸다.

[표 1 : 제약학적 조성물에 이용되는 M.H.P.A.A 의 정량과 정성적 범위]

성분	혼합물에서의 비율
1-테트라코사놀	0.5 - 5.0%
1-헥사코사놀	5.0 - 15.0%
1-헵타코사놀	0.5 - 5.0%
1-옥타코사놀	50.0 - 80.0%
1-나나코사놀	0.5 - 3.0%
1-트리아코사놀	6.0 - 20.0%
1-도트리아코사놀	1.0 - 10.0%
1-테트라트리코사놀	0.0 - 2.5%

표 2에서는 자당납으로 부터 분리된 M.H.P.A.A의 적절한 조성물을 나타내고, 표 3 에서는 M.H.P.A.A의 가장 적절한 조성을 나타낸다.

[표 2 : 제약학적 조성물에 이용되는 M.H.P.A.A 의 적정 정량과 정성 범위]

성분	혼합물에서 비율
1-테트라코사놀	0.5 - 1.0%
1-헥사코사놀	6.0 - 8.0%
1-헵타코사놀	2.5 - 3.5%
1-옥타코사놀	60.0 - 70.0%
1-나나코사놀	0.5 - 1.0%
1-트리아코사놀	10.0 - 15.0%
1-도트리아코사놀	4.5 - 6.0%
1-테트라트리코사놀	0.5 - 2.0%

표 3에서는 M.H.P.A.A 의 적절한 조성과 자당납에서 분리된 M.H.P.A.A의 가장 적절한 조성을 나타낸다.

성분	혼합물에서 비율
1-테트라코사놀	0.8 +/- 0.1%
1-헥사코사놀	6.7 +/- 0.3%
1-헵타코사놀	3.0 +/- 0.3%
1-옥타코사놀	65.6 +/- 3.4%
1-나나코사놀	0.7 +/- 0.1%
1-트리아코사놀	12.5 +/- 0.6%
1-도트리아코사놀	5.0 +/- 0.4%
1-테트라트리코사놀	0.8 +/- 0.1%

M.H.P.A.A의 제약학적 조성물은 각 사람과 동물에 주입될 수 있다.

M.H.P.A.A의 매일 주입량은 개체의 상태와 상이한 질병 치료에 따라 상당히 달라질 수 있는데 하루에 1 내지 100㎎, 적절하게는 3-20㎎ M.H.P.A.A를 구강 또는 장관외로 주입될 수 있다. 적절한 경로는 막 코팅된 정제, 과립, 캡슐을 구강으로 주입하는 것이다.

제약학적 조성물에는 활성성분으로 M.H.P.A.A 가 0.5-15.0% 포함된다. 접착제, 이화제, 윤활제, 활주제 충전물과 같은 여러가지 부형제를 M.H.P.A.A에 혼합하여 얻을 수 있다. 이와 같은 부형제에는 락토스, 옥수수전분, 사카로스, 망간 스테아레이트, 미세결정 셀룰로오스, 나트륨 크로스카메로스 젤라틴, 셀룰로오스 아세토프탈레이트, 티타니움 디옥시드, 정제용특수활석과 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

쥐에서 자당납의 지질을 낮추는 효과를 설명하였다(Fukuda, Effects of Sugar cane wax on serum liver lipids on rats; Chemical Abstracts, 106, 17, 137413p)와 Sho H. et al (1984; Effects of Okinawan sugar cane wax and fatty alcohols on serum and liver lipids in the rats; J. Nutri. Vitaminol. 30, 6, 553-559).

우선, 다량의 식물성과 동물성 지방이 공급된 수컷 Wistar 쥐에서 혈청과 간지질에서 자당납의 효과를 조사하였다. 식물성과 동물성 지방이 공급된 쥐에서 0.5% 자당납을 식용 지방에 첨가하는 경우에 경우 상당량의 혈청 트리글리세리드가 감소되고, 간지방의 함량에 영향을 끼치지 않으면서 콜레스테롤 함량도 감소되었다. 여기에서 자당납은 지방 감소에 효과를 가지는 것을 알 수 있다.

한편, Sho (1984)는 쥐에 혈청과 지방간에 오기아완(Okinawan) 자당납의 효과를 조사하기 위해, 납 0.5%를 포함하는 음식물을 공급하였을 때, 혈청과 간 콜레스테롤 함량 모두가 상당히 감소하였음을 알 수 있었다. 그럼에도 불구하고, 동일 납의 지방 알코올을 동물에 이용할 경우에는 콜레스테롤 수준에 아무런 변화를 볼 수 없었다. 따라서, 납이 지질 수준을 감소시키는 특징은 알코올로 인한 것이 아니다.

그러나, 최근에 Shimura S., Hagesawa T., Takano S. and Susuki T. (1987 : Studies on the effect of octacosanol on the motor endurance in mice; Nutrition Reports Int. 36, 1029-1038) 연구에서는 쥐에서는 옥타코사놀의 육체적 활동에 대한 효과와 옥타코사놀이 풍부한 음식의 공급된 경우에 대해 연구하였다. 자당납에서 분리된 옥타코사놀은 간에서 트리글리세리드와 콜레스테롤 모두의 양을 상당히 감소시키는 반면, 혈청에서는 트리글리세리드만이 감소된다. 따라서 자당납에서 분리된 옥타코사놀은 지방을 낮추는 특징은 있으나 전술한 Sho의 결과와는 일치하지 않는다.

비슷하게, 또 다른 고위 1가 지방족 알코올인 옥타코사놀이 항지방혈증 효과가 있음이 보고된 바 있으나, 다량으로 이용하는 경우에만 이와 같은 결과를 얻을 수 있다(10-30mg/kg/day)(항-지방혈증 효과 물질에는 헥사코사놀이 포함되며, 이는 고혈압, 동맥경화증, 진성당뇨병, 심장 질환과 비만증의 지료에 이용되었다. JP A 62 099323).

효과가 있고 안전하고 비교적 내성이 있는 다른 통상적인 지방 강하약물이 있으나 이들 대부분이 여러 가지 역효과를 나타낸다. 지방 강하 요법은 장기적으로 주입해야 하기 때문에 이 점이 매우 중요하다.

가령, 젬피브로질은 혈청 트리글리세리드를 감소시키고, HDL-C 양을 상승시키고 혈청 콜레스테롤을 약간 감소시키지만, 몇 가지 부작용이 보고된 바 있다. 즉, 젬피브로질로 처리한 환자에서 상복통, 설사, 메스꺼움, 구토, 고창등과 같은 위장에 영향을 주고 있고, 또한 두통, 졸음 시야의 불안정, 발기부진, 리비토(성적 생활력)의 감소 및 트란스아미나제, LDH, 트리틴 포스포카이네이즈와 알칼리 포스포타제와 같은 간

기능 이상이 나타나고 있다. 신장기능이 안 좋은 환자에게는 이를 주입하면 안 된다.

프로부콜은 혈청 콜레스테롤 및 LDL-C 를 약간 감소시키는 항산화제 특징이 있는 지질 강하 약물이다. 이와 같은 지질 강하 활성의 단점은 HDL-C를 감소시킨다는 것이다. 약 10%가 위장 장해가 나타났고, 심전도가 상당히 변화됨이 나타났다.

흔히 사용되는 다른 지질강하 약물은 콜레스티라민과 콜레스티폴이다. 이와 같은 약물은 혈청 콜레스테롤과 LDL-C의 양을 강력히 감소시키는 콜레스테롤을 낮추는 약물이나 트리글리세리드의 양은 증가시킨다. 이들 약물도 몇 가지 위장장해를 나타내는데 주로 변비가 나타난다. 부작용 및 원하는 효과를 얻기 위해서 하루에 최고 12 내지 20g을 섭취해야 하는 복용의 용이성이 부족하기 때문에 치료효과는 일반적으로 낮다. 또한 디지톡신과 같은 다른 약물의 화학적 부작용에 대해서도 보고된 바 있다.

로바스타틴은 "스타틴" 약물로써 HMGCoA-감소효소로써 작용하여 혈청 콜레스테롤과 LDL-C 양을 효과적으로 감소시키고, HDL-C가 약간 증가되고 트리글리세리드가 약간 감소된다. 이 약물에도 몇 가지 부작용이 보고된 바 있다. 즉, 크리아틴포스포 카이네이즈가 약간 증가되고, 혈청 트란스아미네이즈의 지속적인 증가하는 근병으로, 치료 후에도 가역적으로 빈번히 발생된다. 통증의 근명은 젬피브로질 또는 니아신과 같은 면역억제 약물치료를 동시에 밤은 환자에서 주로 나타난다. 피부발진, 소양증(가려움) 두통과 근육 병소등과 같은 부작용은 로바스타틴 치료환자에서 보고된 바 있다. 실험실 동물에서는 약물-관련된 그 환위 측과 간 종양과 같은 증상도 보고되었다.

유사하게, 로바스타틴과 동일한 기작에 의해 심바스타틴과 프라바스타틴은 콜레스테롤을 낮추는 효과가 있다. 이들 환자에서 보고된 부작용은 로바스타틴 처리된 환자에서 보고된 것과 유사한데 약간 낮다. 심바스타틴과 프라바스타틴로 치료한 환자는 변비, 고창, 메스꺼움, 두통, 피로, 복부 발진, 크리아틴 포스포카이네이즈에 영향을 주는 근병 등이 보고된 바 있다.

한편 몇 가지 지질 강하 약물로 치료하면 지방혈증이 높은 환자에서 흔히 볼 수 있는 혈소판 응집경향을 감소시키고, 실험데이타에서는 이와 같은 약물에 의해 나타나는 항-응집효과를 볼 수 있다. 그럼에도 불구하고 몇 가지 콜레스테롤 강하약물에서만 이와 같은 특징이 있다. 전술한 것과 같이 아테름성 동맥경화증은 동맥 내막이 다양하게 변화되는 것으로써 예를 들면 지질, 복합 카르복실레이트, 혈액, 혈액 산물, 섬유성 조직, 칼슘축적물이 병소 축적되는데 약간의 변화가 수반된다. 따라서, 아테롬성 동맥경화증은 위험인자로 고지방혈증을 포함한 다양한 과정으로 정의할 수 있다.

따라서 아테름성 동맥경화증 발생에 기여하는 인자들 사이에서는 혈소판 응집이 중요하다. 혈소판 방출과정에는 활성 아라키돈산이 포함되는데 이것은 고리 엔도퍼옥시다제로 대사되고, 전환되어, 최종적으로는 강력한 맥관 수축제 및 혈소판 응집물질인 강력한 맥관 수축제 및 혈소관 응집물질인토름복산 A_2(TxA_2)로 된다. 혈소판 응집은 콜라겐, ADP 에피네프린과 같은 여러 화합물에 의해 유도된다. 추정되는 항혈소판 약물의 효과를 테스트하는 "in vivo", "ex vivo", "in vitro"등의 여러 가지 실험을 통하여 이들 약물에 의해 유도되는 혈소판 응집에 이들의 효과를 조사하였다.

이와 같은 테스트는 과콜레스테린혈증과 당뇨병과 같은 과응집성을 유발하는 질환자와 건강한 지원자에서 혈소판 응집에 대한 테스트에 이용되었다. 이와 같은 테스트에서 콜라겐에 의해 유도되는 혈소판 응집이 가장 잘 이용되는 것이 된다. 가령, 주입된 콜라겐은 정맥내에서 맥관내 혈소판 응집을 가역적으로 유도하고, 미세 맥관 순환계로 응집된 혈소판이 들어가서 순환되는 혈소판의 수가 감소되고 동시에 혈장 MDA 농도가 증가된다. 또한 일부 종에서는 콜라겐 주입으로 인한 혈전증에 의해 죽음을 유발시킬 수도 있다. 이와 같은 모델에서는 항할소판 약물이 일반적으로 MDA 농도 증가 혈소판 함량 감소, 콜라겐에 의해 유도된 치사율을 감소시킨다.

혈소판 항-응집효과를 가지는 약물은 혈전증 질환 심장경색, 뇌일혈의 치료에 유용하다. 그러나 이들 모두다 이와 같은 장점을 가지는 것은 아니다. 한편 혈액응집에 영향을 주는 용혈과정에 의해 주로 작용되는 항-혈전 약물이 있으나 스트렙토기나제와 유로 카이네이즈는 혈소판 응집에는 영향을 끼치지 않는다.

허혈성 심장혈관질환, 뇌일형 맥관성 말초장애질환이 아테롬성 동맥경화증의 주요 증상이기 때문에 여기에 효과가 있는 몇 가지 약물을 테스트하였다. 따라서, 이론적으로 이와 같은 과정에 관련된 다른 물질에 작용하여 이와 같은 복합증상을 예방할 수 있는 콜레스테롤 하강 특징은 이들 환자를 치료하는데 장점이 된다. 유사하게, TxA_2 수준을 감소시키는 것은 항-혈소판 및 항혈전 효과뿐만 아니라 항-허혈 효과와도 연관된다. 항-허혈성 약물의 제약학적 실험에는 뇌-유도성 광범위한 허혈에 대해 이들 효과를 평가하는 것도 포함된다. 따라서, 사이콜로옥시게네이즈 뿐만 아니라, 트롬복산 합성효소의 특이적 저해제 및 프로스타사이콜린 유사체(PgI_2)에 촉매되는 반응을 저해하는 특정 비-스테로이드성 항-염증 약물이 쥐의 뇌 허혈증에 대해 상이한 약물의 보호효과에 대해 상술하였다(Borzeix MG and Cahn J; 1988; Effects of new Chemically metabolically stable prostacyclin analogues on early consequences of a transient cerebral oligemia in rats; Prostahlandins 35, 5, 653-664).

몽고리안 들쥐에서 실험적으로 유도되는 일반적인 허혈과 같은 다른 실험모델에도 종종 사용될 수 있다.

아세틸살리실산(ASA)은 실험 모델 및 사람에서 항혈소판, 항혈전과 항-허혈 특징을 나타내는 성분물이다. 급성 심근경색, 뇌일혈 치료 뿐만 아니라 혈전성 질환 예방에 널리 사용된다. ASA 효과는 아라키톤산 대사에 주요 효소인 사이콜로게나제를 저해하는 것으로 알 수 있다. 따라서 ASA는 맥관내피의 확인된 병리생리학적 물질인 트롬복산 A_2(TxA_2)의 혈청량에서 그 양을 감소시키고, 이는 ASA의 전술한 효과에서 설명한 것이다.

그럼에도 불구하고, 사이콜로옥시게나제 수준에 따라 ASA 저해가 이루어지기 때문에, TxA_2 양도 감소되고 뿐만 아니라 TxA_2에 의해 나타나는것과 반대되는 프로스타사이콜린(PgI_2)의 양도 감소된다. 한편 ASA가 프로스타글란딘(E)의 합성을 저해하는 것을 고려하면, 프로스타글란딘의 세포보호 효과를 막기 때문에 ASA는 위장손상을 유도한다. 이는 ASA에 의해 보고된 부작용 즉 위염, 위궤양과 이와 관련된 장애에 원인이

된다.

본 발명의 목적은 제약학적 제조물에 24 내지 34 탄소원자의 M.H.P.A.A의 공적인 처리에 있다.

본 발명의 목적은 콜레스테롤을 낮추는 약물로써 이용되는 제약학적 제조물의 활성성분으로써 상대적으로 적은 양의 24 내지 34 탄소원자로 된 M.H.P.A.A을 이용한다.

본 발명의 목적은 항혈소판, 항허혈 또는 항혈전증 약물로 이용되는 제약학적 제조물에서 M.H.P.A.A를 이용하고 이는 "탈체(ex vivo)" 및 "생체(in vivo)" 모델 뿐만 아니라 사람에서 여러 가지 일련의 실험으로 M.H.P.A.A의 항-응집효과가 확인되었다.

본 발명의 목적은 실험적으로 유도된 허혈에 대해 M.H.P.A.A의 보호 효과를 설명한다.

본 발명의 목적은 뇌 허혈 치료에 가장 통상적으로 이용되는 ASA 와의 M.H.P.A.A 의 제약학적 상호작용을 설명하고, M.H.P.A.A 와 ASA 의 항혈전과 항허혈성 특징 사이에 공조효과를 설명한다.

본 발명의 목적은 아스피린, 에탄올, 인도메타신, Compound C 4880(Sigma) 그리고 사람에 위궤양을 유도하는 다른 물질에 의해 유도된 위궤양을 M.H.P.A.A가 상당히 감소시킨다는 것을 설명한다. 알코올에 의해 유도되는 위궤양은 주로 생리적 물질인 TxA_2가 증가되는 것과 관계가 있고, 질병생에 있어서 TxA_2의 역할을 배제할 수 없지만, C 4880에 의해 유도된 궤양은 세로톤성 기작과 관련된다. 한편 ASA에 의해 유도된 위궤양은 위점막에 세포보호성 특징이 있기 때문에, ASA에 의해 생성된 프로스타글란디(E)합성 저해와 관계된다. 위 점막에서 TxA_2에 대한 PgI_2 비율이 내발생 기작에 중요한 역할을 하는 것을 말해준다.

한편, 전술한 것과 같이, 몇 가지 콜레스테롤을 낮추는 약물은 남성 성기능에 손상을 줄 수 있다. 따라서 클로피브레이트와 젬피브로질로 치료한 환자에게서 리비도(성욕) 감소 및 발기부진이 보고된 바 있다.

본 발명의 목적은 M.H.P.A.A가 남성 성기능에 손상을 주지 않고 동물 및 사람에서 성기능을 증가시킨다는 것이다. 따라서, 임상에서 실행되는 치료동안에 성기능의 개선된 과콜레스테린 환자의 다수가 있다. 이 효과는 리비도를 조절하고, 성행위에 관련된 주요 남성호르몬인 테스트스테론의 혈청양의 변화와 관계되는 것이 아니다.

테스토스테론은 포유류에서 리비도를 조절하는 주요 남성 호르몬으로 여겨지고 있다. 임계 수준의 테스트스테론만 있으면 남성기능을 할 수 있고, 이 양을 넘더라도 남성 기능이 증가되지는 않는다. 최근에는 상이한 형의 호르몬 주입 및 배출을 다르게 하여 동량의 테스토스테로이 남성 성기능활성에 여러 가지 다른 효과를 유도한다는 것이 설명되었다. 이는 아직 논쟁의 여지가 있다.

한편, 포유류의 남성 성적 거동은 여러 단계가 있는데, 복합 뉴로엔도크린에 의해 조절되는 리비도(성욕), 음경 발기, 오르가즘, 사정단계가 된다.

이와 같은 행위는 시상하부에 주로 위치한 중추신경제에서 작용하는 피이드백 메카니줌과 말초 효과제에서 작용하는 고환 호르몬의 유리에 의해 결정된다. 도파민성, 세로톤성 경로가 성기능을 조절한다.

마지막으로, 해면체에서 유리되는 산화질소(NO)는 음경 발기에 관계된 중요한 기작이다. 남성 성행위를 개선시키는 M.H.P.A.A의 효과는 아직 충분히 밝혀지지 않았다.

마지막으로 여기에서 설명하는 전체 M.H.P.A.A 특징에서, M.H.P.A.A에서 기존 기술의 약물과 비교하였을 때 우수한 안정성과 내성이 있다. 쥐, 토끼, 사냥개, 원숭이에서 시도된 급성, 준급성, 만성결과에서 이 약물과 연관된 독성은 없었다. 또한 토끼 또는 쥐에서 돌연변이 또는 기형발생도 나타나지 않았다. 2세대를 거쳐 M.H.P.A.A을 주입하여도 태아 발생이나 종촉생신에 영향을 주지 않았다. 마지막으로, 쥐에서 실시된 24개월 암발생 연구에서는 M.H.P.A.A 의 독성과 암발생 효과가 적었다.

의해 알 수 있다. 이와 같은 치료의 안정성과 내성은 단시간 그리고 장시간의 임상실험에 의해 알 수 있다.

본 발명의 목적은 다음의 실시예에서 상술하나 본 발명을 이에 한정시키지는 않는다.

[실시예 1]

사당에서 정제된 납 1000g을 100-110℃에서 용융시키고 150㎖ 물에 용해된 200g 수산화칼륨을 첨가한다. 이 과정은 교반하면서 5시간 유지 시키고, 용매로써 헵탄을 이용하여 고형-지질 추출 시스템에서 12시간 동안 과정에서 얻은 고형물로부터 M.H.P.A.A를 주출한다. 수득된 추출물은 실온으로 냉각시키고, M.H.P.A.A는 결정화 시킨 후, 메틸 에틸 케톤에서 재결정 한다. 순도 94.70%의 알코올 혼합물 285g을 얻는다. 혼합물의 용융점은 80.5 내지 82.5℃이 된다. 표 4에서는 이 과정에 의해 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성조성을 나타낸다.

[표 4 : 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물]

성분	알코올 퍼센트
1-테트라코사놀	0.81
1-헥사코사놀	7.00
1-헵타코사놀	2.81
1-옥타코사놀	65.09
1-나나코사놀	0.67
1-트리아코사놀	12.43
1-도트리아코사놀	5.05
1-테트라트리코사놀	0.84

[실시예 2]

자당에서 정제된 납 2kg을 85-100℃에서 용융시키고, 200㎖ 물에 용해된 300g 수산화나트륨을 첨가시킨 후 가수분해 과정은 교반하면서 4시간 유지시키고, 용매로써 콜로로포름을 이용하여 통상적인 고형-지질 추출 시스템에서 10시간동안 과정에서 얻은 고형물로부터 M.H.P.A.A를 추출한다. 수득된 추출물은 실온으로 냉각시키고, M.H.P.A.A는 결정화시킨 후 콜로로포름 메틸 에틸 케톤에서 재결정시킨다. 순도 92.52%의 M.H.P.A.A(45g)을 얻는다. 혼합물의 용융점은 79.0 내지 80.5도이다. 표 5 에서는 이 과정에 의해 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성조성물을 나타낸다.

[표 5 : 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물]

성분	알코올 퍼센트
1-테트라코사놀	0.87
1-헥사코사놀	6.84
1-헵타코사놀	3.08
1-옥타코사놀	62.92
1-나나코사놀	0.80
1-트리아코사놀	12.66
1-도트리아코사놀	4.65
1-테트라트리코사놀	0.70

[실시예 3]

100-120℃에서 미리 용출시킨 자당에서 정제된 납 50kg에 7L 물에 용해시킨 12kg 수산화칼슘을 첨가시킨

다. 가수분해 과정은 교반하면서 75시간 유지시키고 용매로써 에탄올을 이용하여 고형-지질 추출 시스템에서 12시간동안 과정에서 얻은 고형물로 부터 M.H.P.A.A를 추출한다. 수득된 추출물은 실온으로 냉각시키고, M.H.P.A.A는 결정화시킨 후 클로로포름에서 재결정시킨다. 순도 93.77%의 (13.7kg)를 얻는다. 혼합물의 용융점은 80.0 내지 82.0℃이다. 표 6에서는 이 과정에 의해 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성조성물을 나타낸다.

[표 6 : 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물]

성분	알코올 퍼센트
1-테트라코사놀	0.71
1-헥사코사놀	6.88
1-헵타코사놀	3.06
1-옥타코사놀	64.70
1-나나코사놀	0.62
1-트리아코사놀	12.01
1-도트리아코사놀	5.09
1-테트라트리코사놀	0.70

[실시예 4]

미리 100-120℃에서 용융시킨 자당에서 정제된 납 50kg에 4.5L 물에 용해시킨 86kg 수산화칼슘을 첨가시킨다. 가수분해 과정은 교반하면서 3시간 유지시키고, 용매로써 디콜로로메탄올 이용하여, 고형-지질 추출 시스템에서 12시간동안 과정에서 얻은 고형물로서 M.H.P.A.A를 추출한다. 수득된 추출물은 실온으로 냉각시키고, M.H.P.A.A는 결정화시킨 후 헥산, 아세톤(1:1)에서 재결정시킨다. 순도 92.91%의 알코올 혼합물 6.8kg을 얻는다. 혼합물의 용융점은 78.5 내지 80.5℃이다. 표 7에서는 이 과정에 의해 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성조성물을 나타낸다.

[표 7 : 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물]

성분	알코올 퍼센트
1-테트라코사놀	0.75
1-헥사코사놀	7.00
1-헵타코사놀	3.14
1-옥타코사놀	63.60
1-나나코사놀	0.62
1-트리아코사놀	12.03
1-도트리아코사놀	4.99
1-테트라트리코사놀	0.78

[실시예 5]

미리 100-110℃에서 용융시킨 자당에서 정제된 납 20kg에 30L 물에 용해시킨 3.7kg 수산화칼륨을 첨가시킨다. 가수분해 과정은 교반하면서 5시간 유지시키고 용매로써 메틸에틸케톤을 이용하여 Soxhlet 추출 시스템에서 14시간동안 과정에서 얻은 고형물로부터 M.H.P.A.A를 추출한다. 수득된 추출물은 실온으로 냉각시키고, M.H.P.A.A는 결정화시킨 후 헥산:클로로포름(1:1) 혼합물에서 재결정한다. 순도 92.56%로 M.H.P.A.A(3.8kg)을 얻는다. 혼합물의 용융점은 78.5 내지 80.5℃이다. 표 8에서는 이 과정에 의해 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성조성물을 나타낸다.

[표 8 : 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 조성물]

성분	알코올 퍼센트
1-테트라코사놀	0.85
1-헥사코사놀	6.56
1-헵타코사놀	3.10
1-옥타코사놀	63.10
1-나나코사놀	0.72
1-트리아코사놀	12.18
1-도트리아코사놀	5.31
1-테트라트리코사놀	0.74

[실시예 6]

100℃에서 미리 용융시킨 자당에서 정제된 납 1kg에 용출시켜 250g 수산화칼슘을 첨가시킨다. 가수분해

과정은 교반하면서 2시간 유지시키고, 용매로써 2-프로판올을 이용하여 고형-지질 추출 시스템에서 12시간동안 과정에서 얻은 고형물로부터 M.H.P.A.A를 추출한다. 수득된 추출물은 실온으로 냉각시키고, M.H.P.A.A는 결정화시킨 후 헵탄에서 재결정한다. 순도 93.63%의 M.H.P.A.A(165g)을 얻는다. 혼합물의 용융점은 80.0 내지 81.5℃이다. 표 9에서는 이 과정에 의해 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물을 나타낸다.

[표 9 : 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물]

성분	알코올 퍼센트
1-테트라코사놀	0.84
1-헥사코사놀	6.52
1-헵타코사놀	3.18
1-옥타코사놀	64.13
1-나나코사놀	0.69
1-트리아코사놀	12.54
1-도트리아코사놀	4.93
1-테트라트리코사놀	0.80

[실시예 7]

미리 110℃에서 용융시킨 자당에서 정제된 납 2kg에 200㎖ 물에 용해시킨 400g 수산화나트륨을 첨가한다. 이 과정은 교반하면서 3시간 유지용매로써 톨루엔을 이용하여 고형-추출 시스템에서 5시간동안 과정을 얻은 고형물로부터 M.H.P.A.A를 추출한다. 용매로써 메탄올을 이용하여 재결정한다. 순도 95.10%의 M.H.P.A.A(389g)을 얻는다. 혼합물의 용융점은 81.0 내지 83.0℃이다. 표 10에서는 이 과정에 의해 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물을 나타낸다.

[표 10 : 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물]

성분	알코올 퍼센트
1-테트라코사놀	0.80
1-헥사코사놀	7.00
1-헵타코사놀	2.82
1-옥타코사놀	64.54
1-나나코사놀	0.72
1-트리아코사놀	13.01
1-도트리아코사놀	5.31
1-테트라트리코사놀	0.89

[실시예 8]

120℃에서 미리 용융시킨 자당에서 정제된 납 5kg에 1kg 수산화칼륨을 첨가시킨다. 이 과정은 교반하면서 4시간 유지시키고, 용매로써 에탄올을 이용하여 고형-지질 추출 시스템에서 12시간동안 과정에서 얻은 고형물로부터 M.H.P.A.A를 추출한다. 수득된 추출물은 실온으로 냉각시키고, M.H.P.A.A는 결정화시킨 후 톨루엔에서 결정한다. 순도 92.20%의 M.H.P.A.A(1490g)을 얻는다. M.H.P.A.A의 용융점은 79.5 내지 81.0℃이다. 표 11에서는 이 과정에 의해 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물을 나타낸다.

[표 11 : 수득된 M.H.P.A.A의 정량 및 정성 조성물]

성분	알코올 퍼센트
1-테트라코사놀	0.76
1-헥사코사놀	6.58
1-헵타코사놀	2.84
1-옥타코사놀	62.43
1-나나코사놀	0.71
1-트리아코사놀	13.08
1-도트리아코사놀	5.05
1-테트라트리코사놀	0.75

[실시예 9]

활성성분으로써 M.H.P.A.A을 이용하여 제공한 두 가지 다른 제약학적 조제물의 성분을 표 12 에 나타내었다. 이와 같은 조제물은 활성성분의 물리적, 화학적, 물리-화학적 특징을 고려하여 만든 것이다.

이 조제물은 활성성분과 제약학적 부형제, 조절물질 건조 분말, 윤활제등과 함께 습윤분말 과정에 의해 제조된다.

[표 12 : 활성성분으로써 M.H.P.A.A을 이용한 제약학적 조제물]

성분	조제물 1	조제물 2(%)
M.H.P.A.A	5.0	15.0
락토스	56.0	54.0
옥수수전분	15.0	10.0
젤라틴	2.5	2.0
소듐 크로스카르메로스	5.0	4.0
사카로스	5.0	4.0
활석	2.0	2.0
마그네슘 스테아레이트	1.5	1.0
셀룰로오스 아세토프탈레이트	0.5	1.0
마이크로크리스탈린 셀룰로오스	7.5	7.0

[실시예 10]

수컷 뉴질란드 토끼(2-3kg)를 15일간 실험실 조건에서 적응시키고, 무작위로 4군의 실험군으로 분류한다. 콘트롤(수용체만 주입받음). (1㎖/㎏) 아카시아검/물 수용체내에 현탁시킨 M.H.P.A.A의 5, 50, 200mg/kg으로 수용된 M.H.P.A.A처리된 3집단, 지질 프로파일은 베이스라인에서 결정한다(치료 시작전 하루와 치료후 4주). 30일간 5, 50, 200mg/kg을 구강으로 투입하면 M.H.P.A.A에 의해 약량에 대한 함수로 총 콜레스테롤과 LDL-혈청량이 상당히 감소했음을 볼 수 있다. 더욱이 콘트롤과 처리집단에서 퍼센트 변화는 통계적으로 상이하다(Mann Whitney U, *$p<0.05$) 도면 1-4.

[실시예 11]

수컷 뉴질랜드산 토끼는 무작위로 4집단으로 나누는데, 콘트롤집단(위로 공급되는 운반체만 수용한 경우)과 나머지는 M.H.P.A.A, 옥타코사놀, 헥사코사놀을 각각 5mg/kg씩 처리한다. 혈청 지질 프로파일은 베이스라인과 처리후 30일에 측정한다. M.H.P.A.A에 의해 전체 콜레스테롤 및 LDL-C를 상당히 감소시킨다. 또한 콘트롤과 비교하였을 때 M.H.P.A.A처리된 쥐의 콜레스테롤 LDL-C와 트리글리세리드의 양이 상당하 낮아졌다. 그럼에두 불구하고, 옥타코사놀 또는 헥사코사놀FG 처리된 집단에서 발생되는 혈청 지질 프로파일에 변화는 표 13에서 보는 것과 같이 통계적으로 큰 차이는 없었다.

[표 13 : 뉴질랜드산 정상 콜레스테롤 혈증이 있는 토끼의 혈청 지질 프로파일(nmol/L)에서 M.H.P.A.A, 옥사코사놀, 헥사코사놀의 효과]

집단	양(mg/kg)	기준	처리후
총콜레스테롤			
콘트롤	0	2.5	2.3
M.H.P.A.A	5	2.8	1.6**
옥타코사놀	5	2.7	2.2
헥사코사놀	5	2.6	2.4
LDL-C			
콘트롤	0	1.5	1.2
M.H.P.A.A	5	1.3	0.6**
옥사코사논	5	1.4	0.9
헥사코사놀	5	1.5	1.0
트리글리세리드			
콘트롤	0	0.80	0.82
M.H.P.A.A	5	0.78	0.55**
옥타코사놀	5	0.77	0.70
헥사코사놀	5	0.80	0.78

* $p<0.05$ 콘트롤과 비교(Mann Whitney U test)

* $p<0.05$ 기준과 비교(Wilcoxon)

[실시예 12]

5주간 식이요법을 실시한 후에, 식이요법에 의해 콜레스테롤 및 LDL-C가 충분히 조절되지 않는 45명의 환자에게 5㎎ M.H.P.A.A(점심과 저녁이 1일 두 차례) 또는 위약을 6주간 제공하였다. 이와 같은 혈청 치료 기간 동안이 식이요법 조건을 유지시킨다. 지질 프로파일 레벨은 요법후 4, 6주, 기준일(식이요법의 종료일)에 측정한다. M.H.P.A.A에 의해 전체 혈청 콜레스테롤을 16.23%, LDL-C가 21.33% 각 감소되었다. 콜레스테롤 /HDL-C와 LDL-C/HDL-C도 각각 17.67%, 22.28%로 감소되었다. ($p<0.05$ Wilcoxon test for paired data).기준일에 비해 모든 환자에서 치료 후 6주에 전체 콜레스테롤과 LDL-C의 량이 낮아졌다. 다른 지질 프로파일에 대한 변화는 중요한 것이 없다(표 14와 15).

[표 14 : M.H.P.A.A(10mg/day, 5mg 1일 2후)의 효과]

		(X + SD)	(X + SD)
전체 콜레스테롤			
M.H.P.A.A	22	7.43+1.29	6.21+1.38***""
위약	23	6.97+0.72	6.70+0.75*
LDL-C			
M.H.P.A.A	22	5.54+1.22	4.35+1.31***"""a
위약	23	5.07+0.63	4.97+0.67
HDL-C			
M.H.P.A.A	22	1.03+0.26	1.10+0.28
위약	23	1.13+0.31	1.02+0.28
트리글리세리드			
M.H.P.A.A	22	2.41+0.94	1.74+0.88
위약	23	2.03+0.64	1.87+0.67
VLDL-C			
M.H.P.A.A	22	1.09+0.43	0.79+0.40
위약	23	0.92+0.29	0.85+0.31

- n 환자수
- * $p < 0.01$; *** $p < 0.0001$ 기준일과 비교 (Wilcoxon)
- a $p < 0.05$ 위약과 비교 Mann Whitney U test
- "" $p < 0.001$ 위약과 비교 (Mann Whitney U test)
- """ $p < 0.00001$ 위약과 비교 (Mann Whitney U test)

[표 15 : 고지질단백혈증-II 환자에 혈청 지질비(mmol/L)에 M.H.P.A.A(10mg/day, 5mg 1일2후)의 효과

	n	Baseline (X + SD)	week 6 (X + SD)
LDL-C to HDL-C			
M.H.P.A.A	22	5.71+ 1.82	4.18+ 1.59**""a
위약	23	4.92+ 1.85	5.30+ 1.79
콜레스테롤 HDL-C			
M.H.P.A.A	22	7.65+ 2.18	5.94+ 1.81*"
위약	23	6.69+ 2.21	7.06+ 2.05

- * p < 0.05; ** p < 0.01 기준일과 비교 (Wilcoxon)
- a p < 0.05 위약과 비교 Mann Whitney U test
- " p < 0.05 위약과 비교 (Mann Whitney U test)
- "" p < 0.01 위약과 비교 (Mann Whitney U test)

[실시예 13]

고지질단백혈증-II 환자에 식이요법 8주후에 15㎎의 조제물을 가지는 알약을 제공하였다. 지질 프로파일은 기준일과 요법후 8주에 측정한다. 주요 결과는 표 16에 요약하였다. M.H.P.A.A 제형에 의해 혈청 콜레스테롤이 16.44% LDL-C가 23.5%씩 감소되었다.

[표 16 : 과지질단백질혈증 환자에서 혈청 지질과 지질단백질에서 M.H.P.A.A의 효과]

변수	n	기준일 (X + SD)	n	8주 (X + SD)
콜레스테롤	25	7.84+ 1.14	25	6.50+ 1.21****
LDL-C	17	5.86+ 1.11	18	4.33+ 1.32**
HDL-C	19	1.03+ 0.44	20	1.21+ 0.46
트리글리세리드	19	2.30+ 1.42	20	2.14+ 1.06
VLDL-C	19	1.05+ 0.64	20	0.97+ 0.48

** p < 0.01; *** p < 0.0001 (Wilcoxon test)

[표 17 : 과지방단백혈증-II 환자에서 LDI-C/HDI-C와 콜레스테롤 /HDL-C비에서의 M.H.P.A.A의 효과]

변수	n	기준일 (X + SD)	n	8주 (X + SD)
LDL-C to HDL-C	17	6.34+2.79	18	3.82+1.55**
콜레스테롤 to HDL-C	19	8.83+3.49	20	6.07+2.17**

** p < 0.01(Wilcoxon test)

[실시예 14]

우선 쥐에서 ADP 및 콜라겐 유도된 혈소판 응집에서 M.H.P.A.A 효과를 조사하였다. 250-350g이 되는 수컷 스프로우그-도우레이 쥐를 무작위로 2개 실험집단으로 나눈다. M.H.P.A.A를 4주간 아카시아검-물 부형제에 현탁된 상태로 구강을 통하여 위로 주입시킨다. 다음 집단이 이에 해당된다. 콘트롤 집단(부형제만 수용한 경우) 및 M.H.P.A.A (25mg/kg) 처리된 집단에서 혈소판 응집검소를 실행하기 위해 쥐를 에테르 마취시킨다. 복부를 절개하고, 대정맥의 혈액(5㎖)을 취한 다음, 3.8% 구연산나트륨(혈액 9에 구연산염 1 용적비)을 혼합시킨다. 혈액 원심분리에 의해 혈소판이 풍부한 혈장(PRP)을 얻을 수 있다. 15분간 PRP 원심분리 330xg에서 PPP(혈소판이 적은 혈장)을 얻는다. 혈소판 응집을 ADP 와 콜라겐에 의해 유도하여 Payton 응집기로 측정된다(McGregor L., Morazain R. and Ren명 S.; 1980; Effect of dietary linoleic acid on platelet functions in the rat; Thrombosis Res. 0, 499) 비-변수 Mann-Whitney U Test를 이용하여 치료집단과 콘트롤 집단 사이에 결과를 비교하였다. 4주간 25mg/kg M.H.P.A.A로 처리된 쥐에서는 ADP 와 콜라젠을 주입하였을 경우, 혈소판응집이 저해됨을 볼 수 있었다.

[실시예 15]

쥐에서 탈체(ex vivo) 혈소판 응집에 M.H.P.A.A 효과를 조사하기 위해, 시간별 혈소판 응집 저해효과의 과정에 대해 연구하였다. 이 목적으로, 250 내지 350g의 암수 Sprague-Dawley 쥐를 4가지 실험집단으로 나누는데 하나는 콘트롤 집단이 되고, 나머지 3집단은 M.H.P.A.A 각각 25, 50, 200mg/kg 으로 처리한다. 또한 200mg/kg 양 주입후 2, 6, 24시간 뒤에 혈소판 응집에 효과를 조사하였다. M.H.P.A.A 는 실시예 14에서와 같이 준비하고, 구강으로 실험하기 2시간 전에 단열량으로 주입시킨다. 콘트롤집단은 동일 양의 부형제를 주입받는다. 모든 동물에 실험전 20시간 동안 금식시키고, 물도 주지 않는다. 모든 동물을 에테르로 마취시킨 다음 베나카바로 혈액을 취하고, 38% 소듐 시트레이트(혈액 9에 항응집제 1 의 비율)로 혼합시킨 다음 PRP를 얻기 위해 10분간 250g에서 혈액을 원심분리시킨다. PRP 나 분리된 경우 나머지는 PPP를 수득하기 위해 15분간 1300g에서 원심분리시킨다. 혈소판 응집은 터비디메트리(turbidimetric) 방법(Born G., 1962; Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal; Nature (London) 194, 927-929)에 의해 정량한다. 혈소판 응집량은 PRP 의 광투과 100%와 PPP 의 광투과 100%에서 계산된 후 측정한다. 응집곡선은 5분간 기록된다.

[실시예 16]

쥐에서 생체내(in vivo)에 맥관내 혈소판 응집과 쥐에서 콜라겐-유도된 치사율에 대해 M.H.P.A.A 효과를 연구하였다. 수컷 Sprague Dawley 쥐 (250-300g 체중)와 57BL6 암컷쥐(20-25g)를 4개의 다른 실험 집단으로 나눈다. M.H.P.A.A를 실시예 14에 따라 준비하고, ASA는 5% $NaHCO_3$에 용해시킨다. 약물은 검사이전 2시간 전에 구강으로 주입시킨다. 약물을 구강 주입하기 전에 16시간 동안 금식시킨다. 들쥐(Rat)는 100g 체중당 1㎖씩 제공받고 쥐는 20g 체중당 0.5㎖씩, 콘트롤 동물에는 동량의 부형제를 제공한다. 4가지 실험집단은 쥐에서 맥관 혈소판 응집연구에 사용되는데 즉, 콘트롤 집단 및 나머지 집단에는 M.H.P.A.A를 각 5, 10, 20mg/kg씩 제공동물은 펜토바르비탈 소듐(30-40mg/kg)으로 마취시키고, 음경 정맥으로 30mg/kg콜라겐 주입전과 주입후 혈액을 채취하기 위해 카뉼라를 경동맥에 삽입한다. 0.7mg/kg 인모메타신과 19mg/㎖ EDTA 혼합물 100㎕를 포함하는 플라스틱 튜브에 혈액(900㎕)을 모은다. 광학적 현미경 카운팅을 통하여, 각 시료에 있는 혈소판 농도를 측정하고, 혈액을 원심분리시킨 다음, 티오바르비튜린산 방법을 통하여 혈장 말로디알데히드(MDA) 농도를 정량화하였다(Satoh, M., 1978; Serum lipid peroxyde in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method; Clin. Chim. Acta 90, 34-43). 콜라겐 주입후 혈소판 카운트와 혈장 MDA 농도 변화는 기준치의 %로 표현하였다. 콘트롤과 치료집단 사이에 차이는 Mann-Whitney U Test을 이용하여 결정하였다.

쥐에서 콜라겐 유도된 치사율 연구에서 실험 집단은 다음과 같다.

1) 콘트롤 : 부형제만 수용한 동물, 콜라겐 정맥내 주입에 의해 치사 유도.

2) 콜라겐 주입 2시간전에 M.H.P.A.A 360mg/kg으로 선처리된 동물,

3) 콜라겐 주입 24시간전에 M.H.P.A.A 360mg/kg으로 선처리된 동물,

4) 검사하기 전에 2시간전에 50mg/kg의 ASA 및 180mg/kg의 M.H.P.A.A로 선처리된 동물.

산에 용해되는 송아지 피부 콜라겐 타입 III를 준비하여(Kimura Y., Kaube T. and Watanabe K., 1985; Effect of celostagel on platelet aggregation and experimental thrombosis; Arzneim Forsch Drug Res. 35, 114-1148), 최종 농도 25mg/㎕에서 이용되었다. 레트로-오비탈 플렉스를 경유하여 0.1㎕/20g을 주입하였다. 이 양은 콘트롤 동물에 60 내지 100% 치사의 원인이 된다. 콘트롤과 치료동물 사이에 치사율의 비교는 Fisher's Exact probability Test를 이용하여 실시하였다.

[실시예 17]

쥐의 심장경색에 대해 M.H.P.A.A 효과 분석을 위해, 290-330g 체중수컷 Sprague Dawley 쥐를 다음과 같이 실험집단으로 나눈다.

1) 네가티브 콘트롤 : 위로 부형제만 주입받은 비-결찰된 쥐,

2) 포지티브 콘트롤 : 위로 부형제만 주입받은 결찰된 쥐,

3)과 4)의 동일 루트를 통하여 M.H.P.A.A(5mg/kg, 25mg/kg)을 수용받은 결찰된 쥐,

4주동안 매일 상기 처방을 하였다. 마지막 집단은 결찰전 12시간, 결찰후 8시간, 24시간에 주입받는다.

뇌허혈을 유도하기 의해, 동물을 마취시키고, 통상적인 경동맥의 양측 결찰에 의해 생성된다. 동맥 저혈압을 유도하기 위해 피하르 니트로프르시드나트륨(0.8mg/250g)을 즉시 주입된다. 경동맥 클램프를 주입후 60분에 제거하고, 동물은 72시간동안 관찰하고, 죽인다. 뇌를 신속하게 떼어내어 24시간동안 80℃ 오븐에 둔다. 건중량 및 습중량 모두를 측정하여 물(부종)의 함량을 측정하고, 다음과 같은 식을 적용할 수 있다.

$$\text{부종} = \frac{\text{습윤중량} - \text{건중량}}{\text{습윤중량}} \times 100$$

이 결과의 통계적 분석은 비-변수적 Mann-Whitney U test을 이용하여 실시하였다. 25mg/kg M.H.P.A.A를 이용하면 4주간 매일 치사율을 상당히 감소시키고, 동물 부종비율도 감소시킨다. 그러나, 다른 것은 상당량으로 감소되지는 않는다. 이와 같은 결과에서 25mg/kg M.H.P.A.A를 이용하면 쥐에서 실험적으로 유도되는 뇌허혈을 상당히 보호하고, 뇌부종eg 상당히 감소됨을 볼 수 있다. 또한 처리된 동물에서 뇌의 부종면적이 감소되나 그 정도가 크지는 않다(표 18).

[표 18 : 쥐 유도된 뇌허혈에 대해 M.H.P.A.A의 효과]

집단	량(mg/kg)	부종	치사율	동물
(-) 콘트롤	0	79.3+/-0.39	--	--
(+) 콘트롤	0	80.1+/-0.82	35	54.5
M.H.P.A.A	5	80.0+/-0.91	40	33.3
M.H.P.A.A	25	79.5+/-0.49*	28	7.6

(-) 콘트롤 : 네가티브 콘트롤, (+) : 콘트롤 포지티브 콘트롤 : test).

[실시예 18]

뇌에서 유도된 뇌허혈에 대해 M.H.P.A.A와 아스피린 사이에 공조효과를 연구하기 위해, 수컷 Sprague DaWley 쥐(250-300g)를 다음과 같이 5집단으로 나눌 수 있다.

1) 네가티브 콘트롤(비-결찰된 쥐):

2) 포지티브 콘트롤(부형제로 수용한 결찰된 동물):

3) M.H.P.A.A 25mg/kg을 구강으로 주입된 동물;

4) 5% 소듐 바이카보네이트 30mg/kg 에 용해된 구강 ASA를 수용한 동물;

5) ASA(30mg/kg) + M.H.P.A.A (25mg/kg) 구강 주입된 쥐.

실험 2시간 전에 주입하였다. 허혈 유도를 위해, 동물을 에테르로 마취를 시키고, 동맥을 절단시켜 다시 결찰시킨다. 니트로 프루시드나트륨(0.8mg/250g)을 피하로 주입하면 저혈압이 유도된다. 경정맥클램프를 60분뒤에 제거하고, 동물을 24시간 관찰한 다음 죽이고, 바로 뇌를 제거하여, 24시간동안 80℃ 오븐에 두어 물의 함량을 측정한다. 결과는 1-파라메트릭 Mann-Whitney U test을 이용하여 분석하였다.

[실시예 19]

(60-80g 체중의 몽고리안 들쥐 암수를 이용하여, 1주일동안 실험환경에 적응시킨다. M.H.P.A.A를 Tween 20-물 부형제에 현탁시켜 주입시킨다. 동물은 다음과 같은 집단으로 나눈다.

(1) 포지티브 콘트롤(결찰된 동물, 부형제만 수용);

(2) M.H.P.A.A(50mg/kg)과

(3) M.H.P.A.A(300mg/kg).

뇌허혈 유도된 2시간내에 모두 주입된다. 좌측 경동맥은 목에 노출되어 마취상태에서 외과용 실과 함께 이중 결찰시킨다. 각 동물의 행동을 24시간 관찰하고, 뇌허혈의 임상적인 증상인 회전, 흥분, 발작 등을

기록하고, 치사율도 기록한다. 집단 사이에 치사율과 임상적인 증상의 빈도의 통계적 비교는 Fisher's Exact probability 테스트를 이용하여 비교할 수 있다.

몽고리안 들쥐의 약 60%가 경동맥 결찰후에 회전, 흥분, 발작과 같은 신경손상이 나타났다. 이와 같은 증상은 기저와 경시스템 사이에 연결된 동맥의 불완전성 또는 결핍과 관계있다. 또한 이 동물의 80%가 결찰후 72시간내에 죽은 것으로 나타났다.

모든 뇌부위에 뇌경색의 심각성은 접근하기가 어려우나, 치사율은 산정하기가 용이하여 이와 같은 변수는 가상의 항-허혈성 약물의 평가에 통상적으로 사용된다. 다른 결과에서 M.H.P.A.A(200mg/kg)은 몽고리안 들쥐에 동맥의 결찰에 의해 유도된 뇌허혈을 상당히 보호한다. 따라서 전반적인 허혈 발생 예방에 M.H.P.A.A의 유용성을 나타내는 것이다.

[실시예 20]

여러 가지 다른 약물에 의해 유도되는 위궤양에 M.H.P.A.A의 효과를 조사하였다. 200-220g 암수 Sprague Dawley 쥐를 사용하였다. 동물은 물과 음식으로 1주일간 실험실 조건에 적응시키고, 24시간 경과 후에, 쥐는 두 가지 실험 집단으로 나눈다. 제 1 집단은 Tween 20/물 부형제에 현탁된 25mg/kg의 M.H.P.A.A를 피하내로 주입시키고 제 2 집단은 동량의 부형제만 주입시킨다. 각 경우에서, 약물에 의해 유도된 여러 가지 형태의 위궤양 유도 실험과정을 콘트롤 및 처리건에서 실행하였다(두 집단은 궤양의 각타입에 이용된다).

A) 위궤양은 C 4880 (Sigma)에 의해 실험적으로 유도된다. 그 과정은 Awouters F., Nemegeens CJE and Jansken PAJ (1985; A pharmacological analysis of the rat mast cell 5-HT gastric lesion test and the effect of ketanserin; Drug. Div. Res. 5, 303-312)와 유사하다. 디페난하이드라민은 10mg/kg으로 주입시킨 후, C 4880를 정맥내 주입시킨다. 동물은 C 4880을 주입후 4시간 뒤에 죽이고, 신속히 위를 제거하고, 반경을 넓게 하여 절개한 후 증류수로 세척시킨다. 다음 점막이 노출되고 손상된 부위를 확대 글라스로 측정한다. 결과는 손상부위를 나타내는 %로 나타낸다. 이 모델에서 디페닌하이드라민 주입전 30분에 선처리(M.H.P.A.A 또는 부형제)를 한다.

B) 알코올에 유도된 궤양 이 과정은 Zengil H. Onik E, Erean TS and Tarker RK(1987; Protective effect of ilopnost and UK 37485 against gastric mucosal damage by various stimuli; Prostaglandins Leukotrienes and Medicine 30, 61-67))에 의해 실행된다. M.H.P.A.A 또는 부형제 주입후 1시간 뒤에 쥐에 에탄올 40%(1㎖/쥐)을 구강으로 주입시킨다. 두시간 뒤에 쥐를 죽이고, 전술한 것과 같이 위궤양의 정도를 측정한다.

C) ASA에 의해 유도된 궤양 이 과정은 기존의 면수에서 언급된 것과 같이 실행될 수 있다. M.H.P.A.A 또는 부형제 처리후 1시간뒤에 쥐는 ASA(100mg/kg)로 구강 주입된다. 2시간뒤에 쥐를 죽이고 위궤양 측정과정은 전술한 과정대로 실시한다. 콘트롤과 M.H.P.A.A 처리된 집단 사이에 비-파라메트릭 Mann-Whitney U test을 이용하여 실시한다.

또한 표 19에서 볼 수 있는 것과 같이 구강으로 M.H.P.A.A를 주입하는 경우, TxB_2는 감소되고, PgI_2는 증가되고, TxB_2에 대한 PgI_2의 비율이 상당히 감소된다.

[표 19 : 쥐혈청에 TxB 와 6 케토 PgFla 에 M.H.P.A.A와 ASA의 효과]

콘트롤	TxB_2 (ng/㎖)	6케토 PgFla (ng/㎖)	인덱스 TxB_2 /케토 PgFla
ASA 50mg/kg	286+16.7	1.65+0.26	173
M.H.P.A.A 180mg/kg	36.3+13.3**(a)	1.12+0.41	46.5
M.H.P.A.A + AS	182+31.9**(b)	3.91+0.4*	32.4
	9.25+5.4**(c)	1.57+0.16	5.8

* p < 0.05; ** p < 0.01; a=b=c (Mann Whitney U test)

M.H.P.A.A에 의해 유도된 TxB_2 레벨의 저해와 PgI_2 의 증가는 위궤양에 대해 혼합물의 보호효과를 설명한다. 따라서 M.H.P.A.A와 ASA를 복합 사용하는 경우, TxB_2에 대한 PgI_2의 비율이 상당히 감소됨을 알 수 있다. 또한 이와 같은 기작은 다른 약물에 의해 유도되는 위궤양에 알코올의 복합효과를 지지할 수 있다.

[실시예 21]

과지방 단백혈증-II이 있는, 25 내지 70살의 남녀 외래 환자 45명에 이중 블라인드 상태에서 6주간 M.H.P.A.A 또는 위약 정제를 제공하였다(5㎎/day M.H.P.A.A을 제공한다) 처리전과 후에 다음의 변수를 조사한다.

출혈시간, 혈소판 카운트, 프로트롬빈 시간. 안티트롬빈 H 활성, 용혈시간, 혈장성 유글로블린 분절, ADP 및 MDA 농도에 의해 유도되는 혈소판 응집.

표 20에는 데이터를 요약하였다. 여기에서 공응집 과정과 관련된 변수에 영향을 끼치는 것이 없으며, 혈소판 응집 -ADP 유도된 집단 사이에 상당한 차이를 얻을 수 있다. 또한 MDA의 상당한 감소가 측정되었다 (p=0.058).

	분석 시간	위약	M.H.P.A.A (5㎎/day)
출혈시간	0	2'47"+/-1'26"	2'31"+/-1'24"
	6w	2'10"+/-1'34"	2'08"+/-1'06"
혈소판 카운트	0	201.23+/-29.98	198.13+/-39.48
	6w	188.55+/-35.99	175.33+/-40.87
프로트롬빈 시간	0	13.67+/-1.80	14.43+/-4.18
	6w	13.40+/-1.10	13.69+/-2.25
피브리노겐	0	2.64+/-0.46	2.84+/-0.54
	6w	2.81+/-0.52	2.92+/-0.44
안티트롬빈III 활성	0	79.95+/-7.50	82.86+/-11.97
	6w	91.78+/-9.69	93.67+/-14.62
용혈시간	0	247.27+/-30.10	230.43+/-48.19
	6w	248.64+/-55.72	228.48+/-45.39
P.E.F.	0	35.79+/-18.18	36.93+/-20.93
	6w	47.59+/-21.29	30.98+/-24.19
ADP	0	48.98+/-16.28	52.27+/-24.26
	6w	56.97+/-24.77	27.45+/-24.81++
MDA	0	2.99+/-1.75	2.45+/-2.31a
	6w	2.79+/-1.28	1.76+/-1.67

a p = 0.058

+ p < 0.05

++ p < 0.01 (Mann Whitney U test)

[실시예 22]

구강 또는 복막으로 M.H.P.A.A를 주입한 경우, 수컷 쥐의 성적활동이 상당히 증가되었다. 따라서, 수컷 쥐는 세 가지 실험 집단으로 분류시키고 1주일간 실험조건에 적응시킨다. 이 치료를 발기전에 에스트로겐 처리된 암컷 쥐의 수정 활성을 측정하고 확인된 후에 10주간 M.H.P.A.A 또는 부형제를 구강으로 주입시키고 처리후 수정 활성을 다시 기록한다(표 21).

[표 21 : 수컷 쥐 성기능에 대해 M.H.P.A.A의 효과]

처리	삽입횟수	발기횟수	쥐에서 삽입비율 (mg/kg)	쥐에서 발기비율 (mg/kg)
콘트롤	8+14	8+13	50	66
M.H.P.A.A 0.5	21+21*	22+21*	75	75
M.H.P.A.A 5.0	24+19*	37+44***	83*	92*
M.H.P.A.A 50	23+11*	23+10***	100*	100*

* p < 0.05; *** p<0.001 (comparison between groups)

표에서는 삽입과 음경 발기 횟수 (평균+SD) 및 이와 같은 행동을 나타내는 동물의 비율을 표시하였다. 평균 값 비교는 Mann Whitney U test을 이용하여 실시하고, 이와 같은 각 행동의 발생 빈도를 Flsher's Exact Probability test를 이용하여 비교한다.

이 치료를 중단시킨 후에 6주간 성활동을 기록한다. 이 집단 사이에 상당한 차이는 없었다. 따라서, 이는 활성 치료기간 동안에 관찰된 남성 성기능 강화는 약물과 관련성이 있는 것으로 나타났다. 반향 효과는 관찰되지 않았다. 이 결과는 M.H.P.A.A에 의해 유도된 성기능 증가는 가역적이다.

[실시예 23]

수컷 원숭이의 성기능에 대해 M.H.P.A.A의 효과에 대해 연구하였다. 동물은 다음과 같이 나눌 수 있다. 콘트롤 집단, M.H.P.A.A 25mg/kg, 25mg/kg을 구강주입 치료된 집단 표 22 에서는 데이터를 나타낸다.

[표 22 : Macaca arcotoides 원숭이의 성기능과 혈청]

처리 (mg/kg)	발기횟수	수음횟수	테스토스테론양 (mMol/L)
콘트롤	2+1	2+1	19.25+6.98
M.H.P.A.A	12+10	10+9	22.00+2.44
M.H.P.A.A 25	11+7	7+5	16.58+4.44

테스토스테론 양에 M.H.P.A.A의 효과

* p < 0.05 comparison with the control group (Mann Whitney U test)

결과에서 음경 발기와 수음 횟수가 콘트롤과 비교하였을 때 상당히 증가되었기 때문에, 수컷 원숭이 성기능이 M.H.P.A.A 에 의해 증가됨을 볼 수 있다. 그러나, 처리된 동물과 콘트롤 사이에 혈청내에 테스토스테론에는 상당한 차이는 없었다. 여기에서 처리된 동물에 제조물을 주입하면 성기능이 증가되고, 이는 원숭이에서 발견되는 마스큘린 호르몬의 양과는 무관한것으로 보인다. 원숭이의 일반적인 행동에 대해 다른

성분의 영향을 끼치는 것은 없었다. M.H.P.A.A의 적절한 자극은 중추신경계가 아닌 말초 효과물질에서 나타난다. TxA_2에 PgI_2 비율에 대한 M.H.P.A.A의 효과를 고려하면 해면제에서 유리되는 산화질소(NO)의 자극은 이 작용에 책임이 있는 기작이 된다.

[실시예 24]

전술한 것과 같이 M.H.P.A.A는 수컷 쥐에서 성기능을 자극시킨다. 옥타코사놀이 M.H.P.A.A의 주요 성분이기 때문에, 수컷 쥐 성기능에 옥타고 사놀과 M.H.P.A.A의 각 비교를 실시한다. 암수 Wistar 쥐는 2주간 실험실 환경에 적응시킨다. 암컷은 사용하기 2주전에 난소를 제거한다. 이 실험에서 테스트 하기 전에 0.5mg/kg 에스트라디올 벤조에이트를 50-80시간 주입시킨다. 5-8시간 프로게스테론을 주입시킨다. M.H.P.A.A는 Tween-20/물 부형제에 현탁시키고, 3주간 복박주입시킨다. 옥타코사놀은 유사하게 유비시키고 콘트롤에는 부형체만 주입시킨다.

동물은 3집단으로 나눈다. 1) 콘트롤, 2) M.H.P.A.A (154mg/kg), 3) 옥타코사놀(1mg/kg) 혼합물에 상대적인 옥타코사놀의 농도를 고려하여 전술한 량은 두 집단에서 동일한 옥타코사놀을 이용한다. 수정 활성은 기준일과 처리 3주에 측정한다. 암컷에 의해 자극되는 음경 발기와 삽입을 90분간 기록한다. 두 집단 사이의 비교는 Mann Whitney U test을 이용하여 실시한다. 기준일에 성적활성은 모든 집단에서 유사하였다. 그러나 처리후 3주에 처리된 두 집단에서 음경발기와 삽입의 수는 콘트롤에 비해 상당히 높았다. 한편 발기와 삽입은 옥타코사놀 처리 집단보다는 M.H.P.A.A 처리집단에서 상당히 높았다(표 23).

이 결과에서 기존의 결과의 수컷 쥐성활성을 촉진시키는 알코올 혼합물에 효과와 유사하나 옥타코사놀에 의해 유도되는 유사한 효과를 보인다. 그러나 성기능은 옥타코사놀 처리집단보다는 알코올 처리된 집단에서 상당히 높았다. 이것은 알코올 혼합물의 자극효과가 옥타코사놀 존재에 관련되고, 혼합물에 다른 알코올이 있는 경우에 성기능에 자극효과에 양성적인 영향을 준다.

[표 23 : 수컷 성기능에 M.H.P.A.A와 옥타코사놀의 효과]

차이	X + SD	
	삽입	발기
콘트롤	44-23	40+19
M.H.P.A.A	175+87**"	174+87**"
옥타코사놀	81+40*	76+37

* $p<0.5$, ** $p<0.001$ 콘트롤과 비교; " $p<0.5$ 옥타코사놀과 비교

(Mann Whitney U test).

(57) 청구의 범위

청구항 1

고위 1가 지방족 알코올(M.H.P.A.A.) 혼합물에 있어서, 이혼합물은 항혈소판, 허혈 억제 또는 혈전 억제 물질로 이용하거나 사람 및 동물에서 성 기능 활성의 개선 및 과콜레스테롤혈증을 치료하고, 위 궤양에 대한 보호제 또는 치료제로 이용할 수 있는 제약학적 조성물의 활성 성분으로 이용될 수 있고, 이 혼합물은 직쇄 탄소 사슬로 된 24개 내지 34개 탄소원자의 알코올을 포함하고, 이때 혼합물에는 전체 총 혼합물을 100Wt%로 하였을 때,

0.5-1.0% 1-테트라코사놀;

6.0-8.0% 1-헥사코사놀;

2.5-3.5% 1-헵타코사놀;

60.0-70.0% 1-옥타코사놀;

0.5-1.0% 1-노나코사놀;

10.0-15.0% 1-트리아콘타놀;

4.5-6.0% 1-도트리아콘타놀;

0.5-2.0% 1-테트라트리아콘타놀을 포함하는 것을 특징으르 하는 고위 1가 지방족 알코올 혼합물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 혼합물에는 전체 총 혼합물을 100wt%로 하였을 때,

0.8±0.1% 1-테트라코사놀;

6.7±0.3% 1-헥사코사놀;

3.0±0.3% 1-헵타코사놀;

65.6±3.4% 1-옥타코사놀;

0.7±0.1% 1-노나코사놀;

12.5±0.6% 1-트리아콘타놀;

5.0±0.4% 1-도트리아콘타놀;

0.8±0.1% 1-테트라트리아콘타놀을 포함하는 것을 특징으로 하는 고위 1가 지방족 알코올 혼합물.

청구항 3

제1항에 따른 고위 1가 지방족 알코올 혼합물을 제조하는 방법에 있어서, 이방법은 자당납의 균질 상 비누화반응 공정에 기초한 것으로써, 자당납을 알칼리 및 알칼리 토금속 수산화물 농축 용액에 용융시키고, 수산화물 용액의 농도는 수산화물에 대한 납의 중량비가 5wt%이상이 되며, 비누화반응 과정에서 수득된 고형물을 고체-액체 추출기에 넣고, 이 때 M.H.P.A.A틀 적절한 유기 용매를 사용하여 선택적으로 추출하고 수득된 생성물은 이어서 결정화시키고, 추출 공정에서 이용된 용매중 하나를 이용하여 선택적으로 재결정화시키는 단계로 구성된 것을 특징으로 하는 고위 1가 지방족 알코올 혼합물 수득 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 자당납의 용융 온도는 85℃-150℃이고,수산화물의 농도는 5-30%이고, 가수분해 과정의 소요 시간은 30분 이내이고, 추출단계의 소요 시간은 1시간-20시간이 되는 것을 특징으로 하는 고위 1가 지방족 알코올 혼합물 수득방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 자당납은 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘 농축 용액으로 용융시키고, 이때 수산화물 용액의 농도는 수산화물에 대한 처리된 자당납의 중량비가 8 내지 25%가 되는 것을 특징으로하는 고위 1가 지방족 알코올 혼합물 수득방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 수산화물 용액의 농도는 수산화물에 대한 처리된 자당납의 중량비가 15 내지 25%가 되는 것을 특징으로 하는 고위 1가 지방즉 알코올 혼합물 수득방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 이용된 용매는 3 내지 8개 탄소원자로 된 케톤,1 내지 5개 탄소 원자로 된 알코올, 6 내지 9개 탄소 원자로 된 탄화수소, 할로폼 및 방향족 화합물, 적절하게는 벤젠 및 이의 유도체뿐만 아니라 이들의 혼합물에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고위 1가 지방족 알코올 혼합물 수득 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 이용된 용매는 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 펜타논, 헥사논, 헵타논, 2-메틸 펜타논, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올, 테르부탄올, 펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄, 콜로로포름, 1,2-디콜로로에탄, 디콜로로메탄, 트리콜로로에탄, 1,2,3-트리콜로로프로판, 벤젠, 톨루엔, 페놀, p-메틸 톨루엔 및 이의 혼합물에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고위 1가 지방족 알코올 혼합물 수득 방법.

청구항 9

제3항에 있어서, 추출 공정에서 수득된 생성물을 결정화시키고, 제7항에 기제된 용매중 하나를 이용하여 선택적으로 재결정화시키는 것을 특징으로 하는 그위 1가 지방족 알코올 혼합물 수득 방법.

청구항 10

제3항에 있어서, 결정화 공정에서 수득된 생성물은 80 내지 98℃의 융점을 가지는 것을 특징으로 하는 고위 1가 지방족 알코올 혼합물 수득 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 결정화 공정에서 수득된 생성물은 76.5℃ 내지 84.5℃ 사이의 융점을 가지는 것을 특징으로 하는 고위 1가 지방족 알코올 혼합물 수득 방법.

청구항 12

항혈소판, 허혈억제 또는 혈전억제 물질로 이용하거나 사람 및 동물에서 성 기능 활성의 개선 및 과콜레스테롤혈증을 치료하고 위 궤양에 대한 보호제 또는 치료제로 이용할 수 있는 제약학적 조성물에 있어서 활성 성분으로써 제1항의 고위 1가 지방족 알코올 혼합물을 0.5-15.0wt% 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 제약학적 조성물은 정제, 알약 또는 과립의 형태로 활성 성분 및 부형제로 구성되는데, 이때 부형제는 제약학적으로 적절한 충진제, 접착제, 분해제, 윤활제 및 다른 수용가능한 부형제등에서 선택되고, 부형제의 양은 알코올 혼합물 중량의 0.5 내지 15.0wt%가 되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 락토즈, 옥수수 전분과 같은 충진제, 슈크로즈, 활석, 미소결정 셀룰로오즈와 같은 접착제, 젤라틴 및 크로스카르멜로즈 나트륨과 같은 분해제, 활석 및 스테아레이트 마그네슘과 같은 윤활제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 제약학적 조성물에는 추가 성분으로 아세틸 살리실산(ASA)를 포함하고 있으며, M.H.P.A.A에 대한 ASA의 비율은 20:1 내지 1:20이 되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, 제약학적 조성물에는 추가 성분으로 아세틸 살리실산(ASA)를 포함하고 있으며, M.H.P.A.A에 대한 ASA의 비율은 10:1 내지 1:10이 되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 17

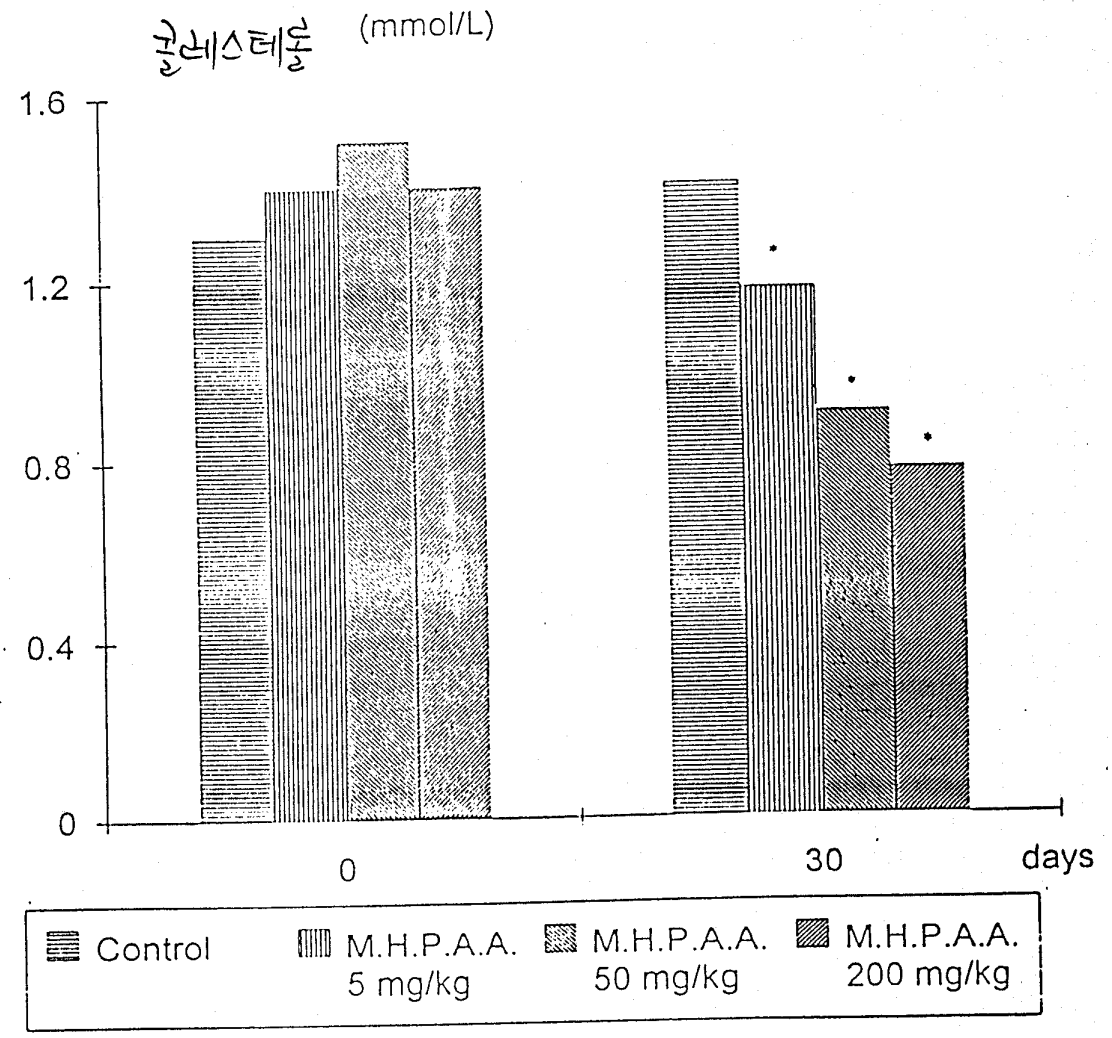
제12항에 있어서, 구강 또는 장관외로 매일 1mg 내지100mg 약량으로 투여하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 18

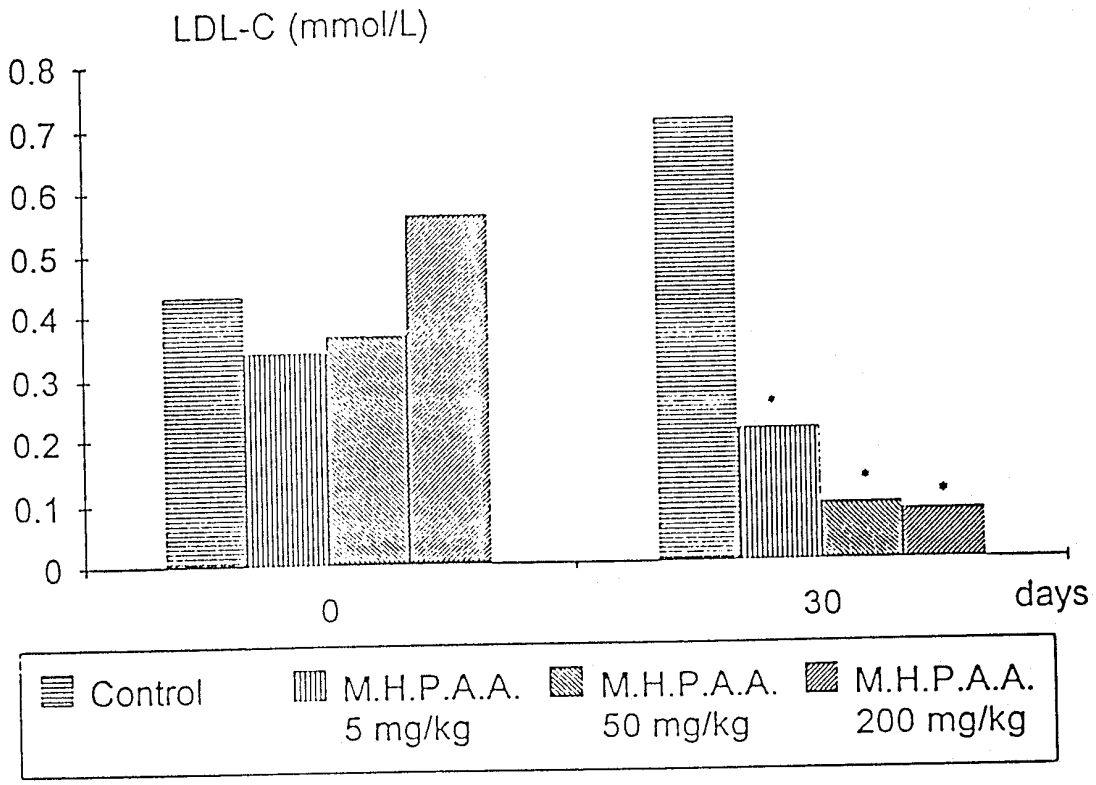
제17항에 있어서, 매일 약량은 5mg 내지 20mg이 되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

도면

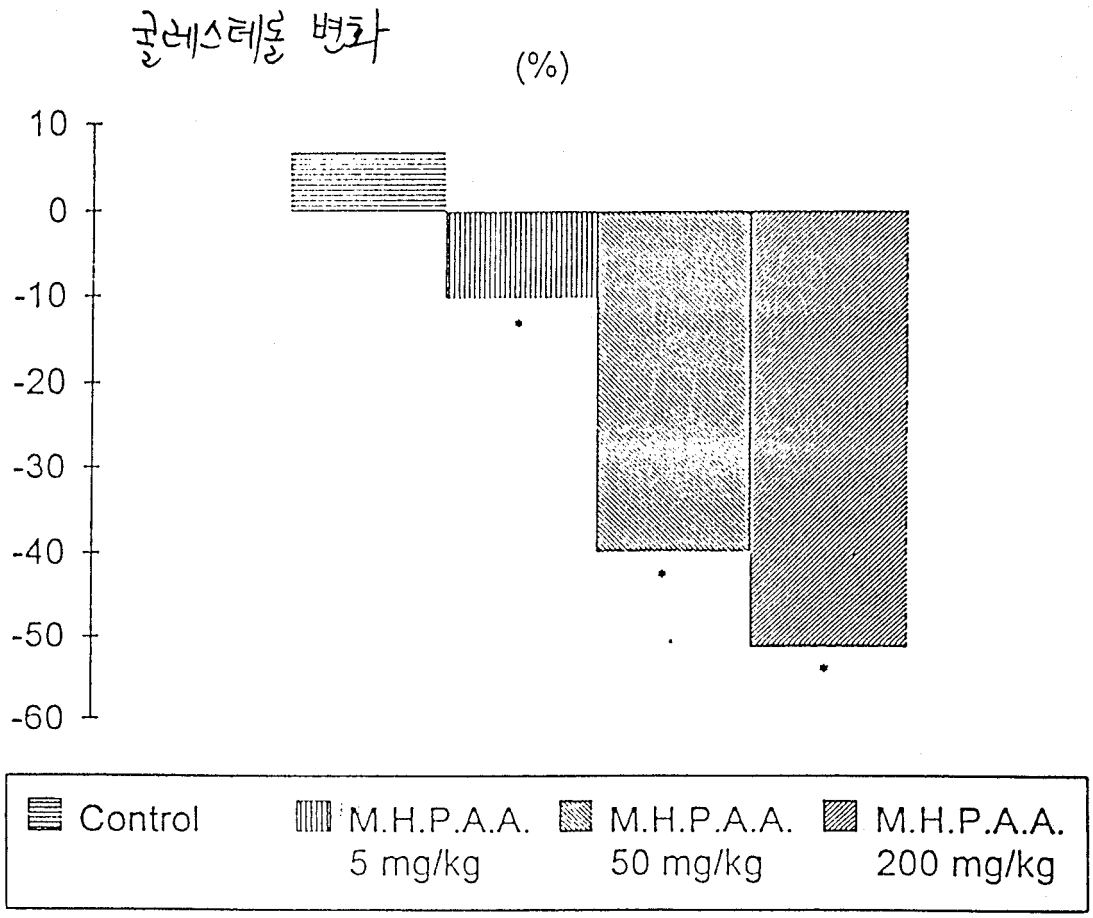
도면1



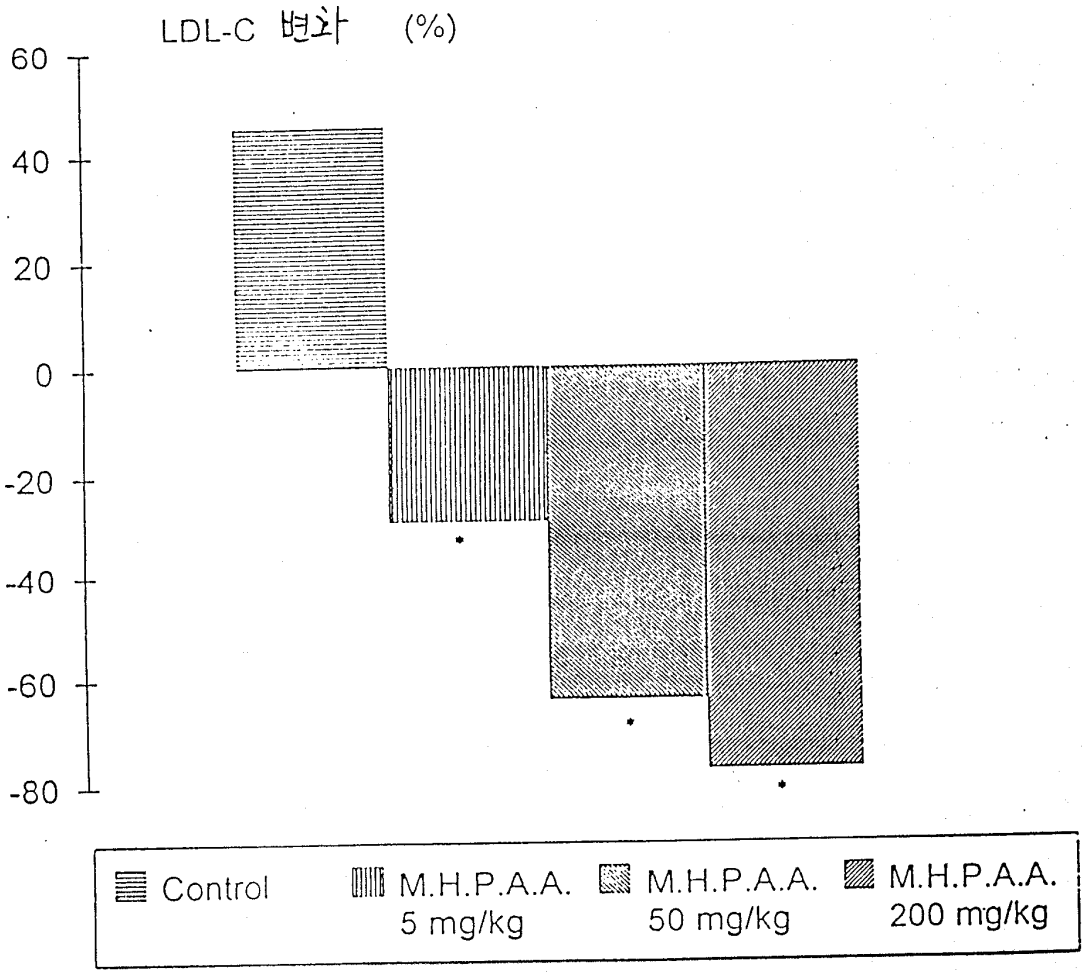
도면2


LDL-C (mmol/L)
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
30
days
Control
M.H.P.A.A. 5 mg/kg
M.H.P.A.A. 50 mg/kg
M.H.P.A.A. 200 mg/kg

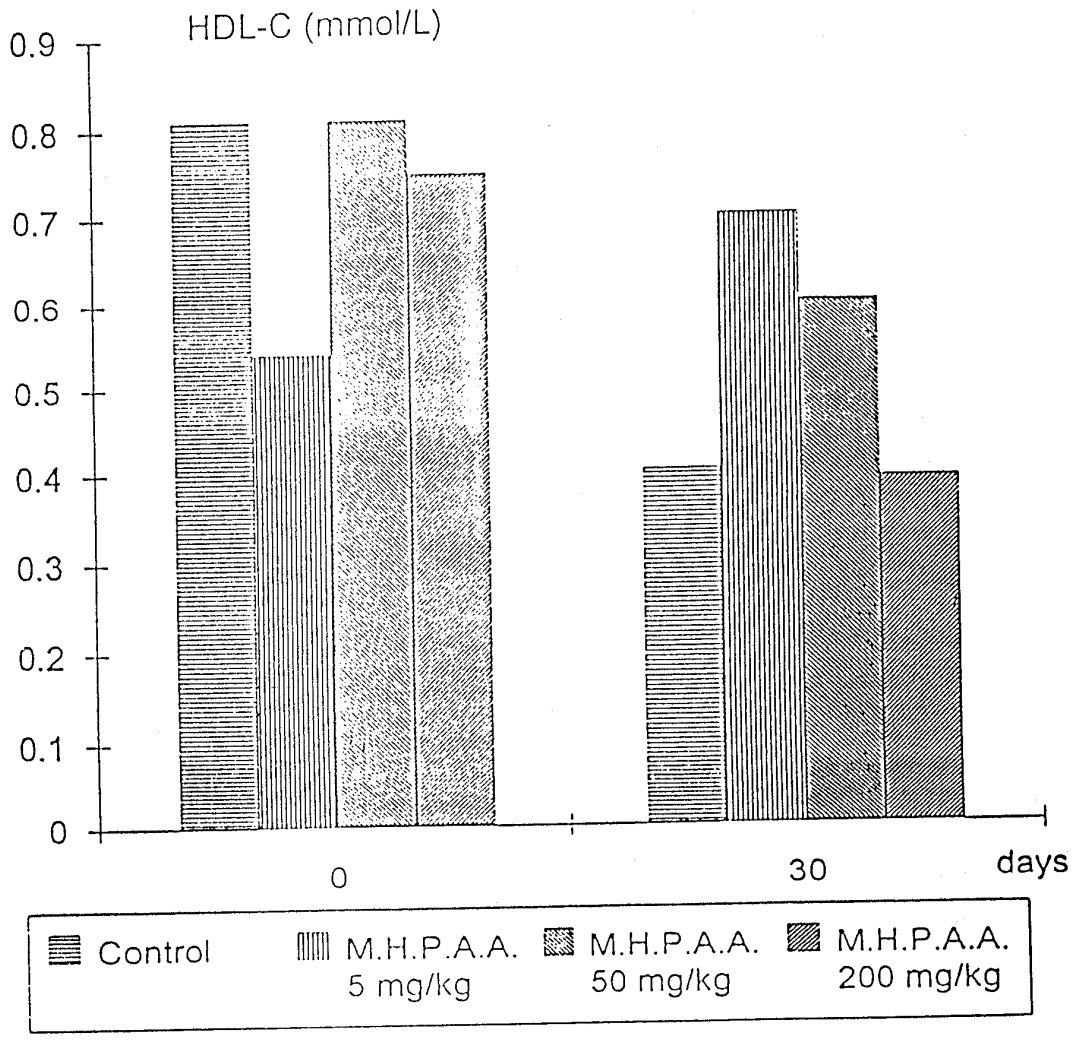
도면3


콜레스테롤 변화
(%)
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
Control
M.H.P.A.A. 5 mg/kg
M.H.P.A.A. 50 mg/kg
M.H.P.A.A. 200 mg/kg

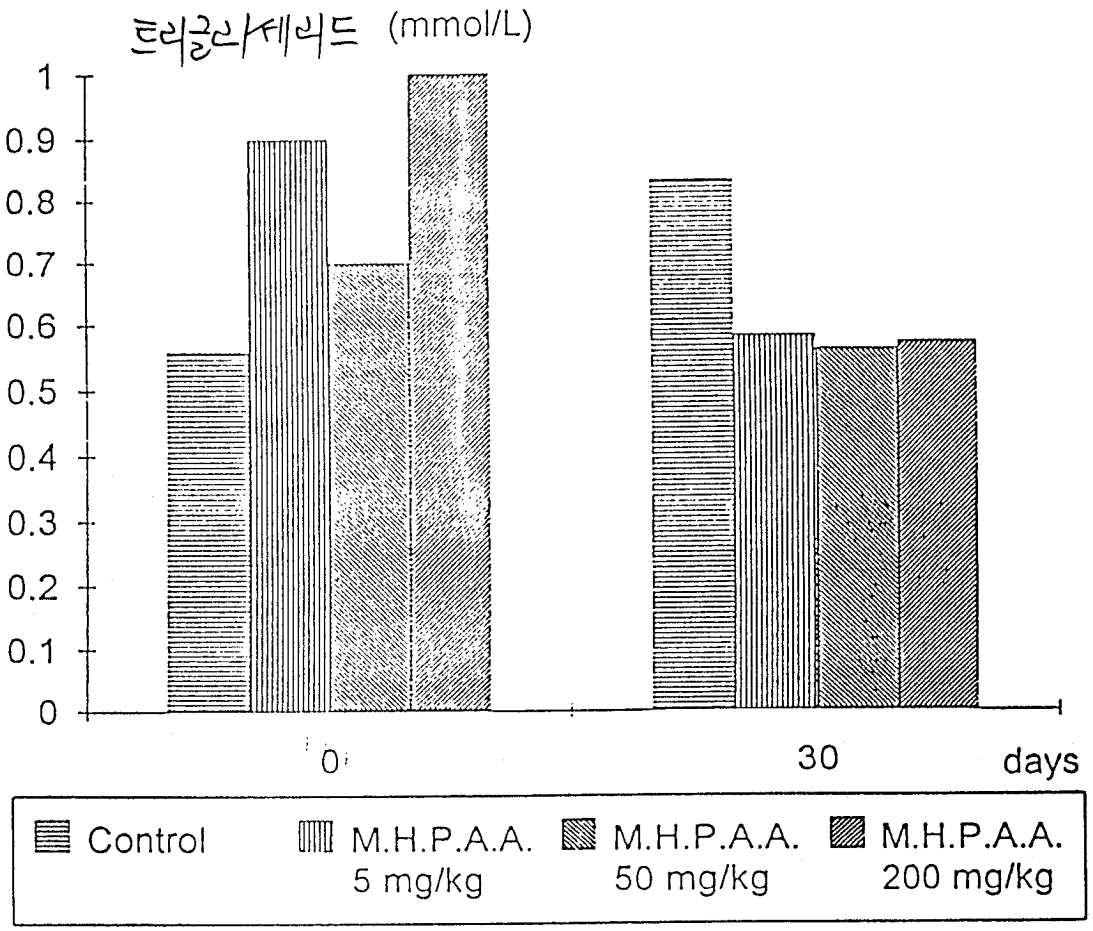
도면4


LDL-C 변화 (%)
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
Control
M.H.P.A.A. 5 mg/kg
M.H.P.A.A. 50 mg/kg
M.H.P.A.A. 200 mg/kg

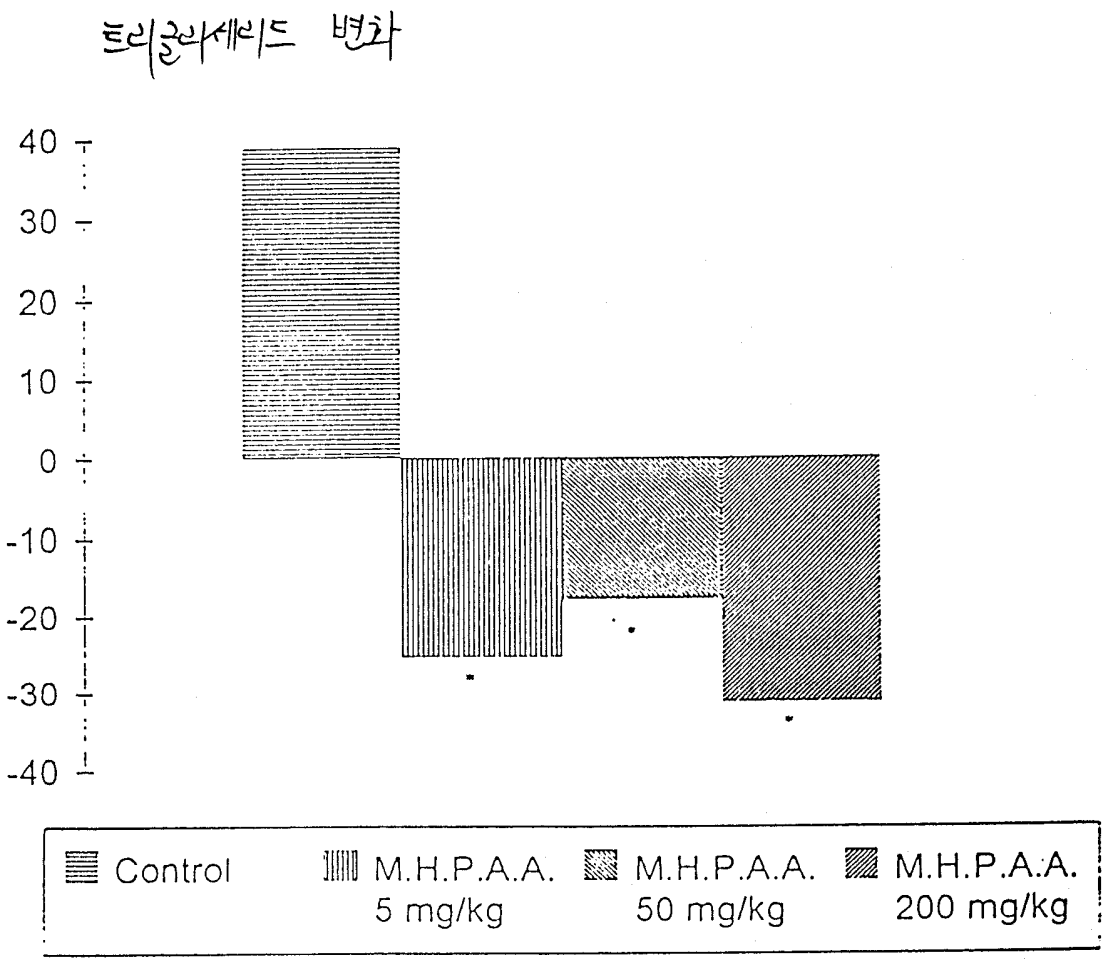
도면5


HDL-C (mmol/L)
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
30
days
Control
M.H.P.A.A. 5 mg/kg
M.H.P.A.A. 50 mg/kg
M.H.P.A.A. 200 mg/kg

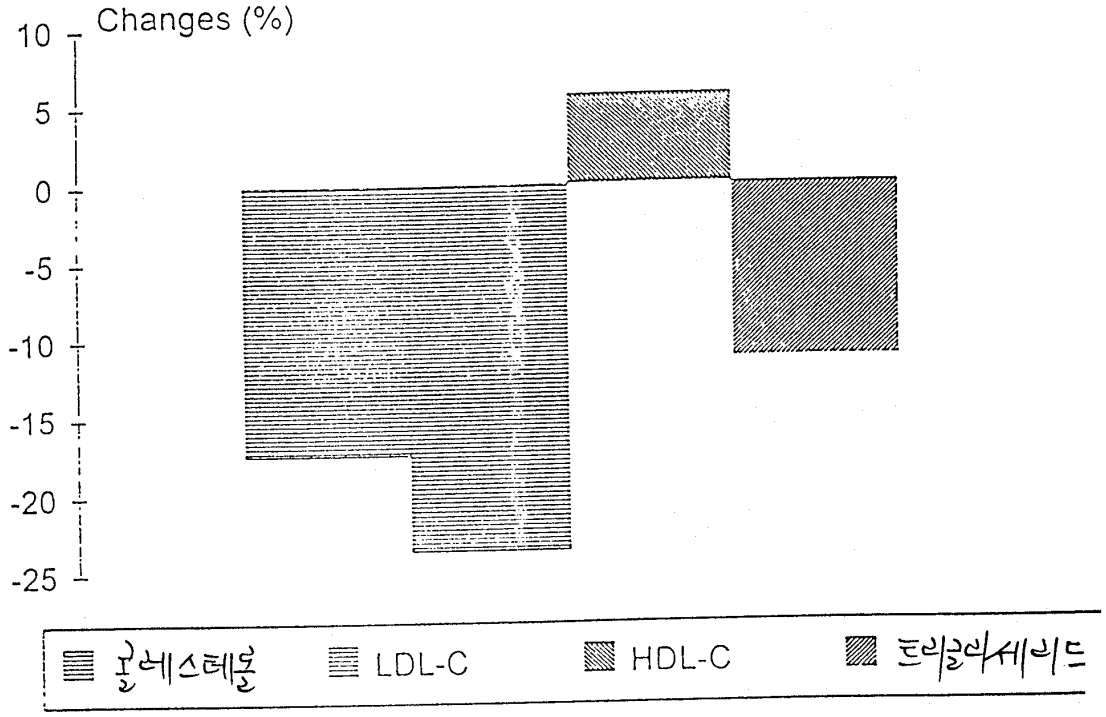
도면6


트리글리세리드 (mmol/L)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
30
days
Control
M.H.P.A.A. 5 mg/kg
M.H.P.A.A. 50 mg/kg
M.H.P.A.A. 200 mg/kg

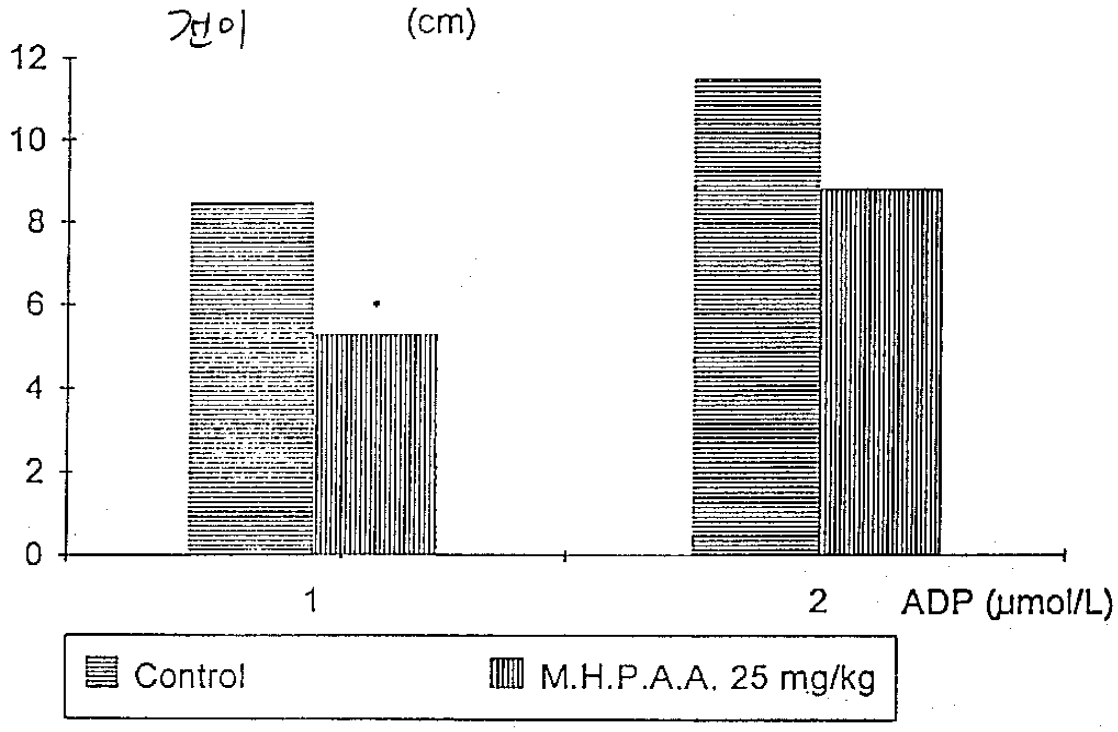
도면7


트리글리세리드 변화
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
Control
M.H.P.A.A. 5 mg/kg
M.H.P.A.A. 50 mg/kg
M.H.P.A.A. 200 mg/kg

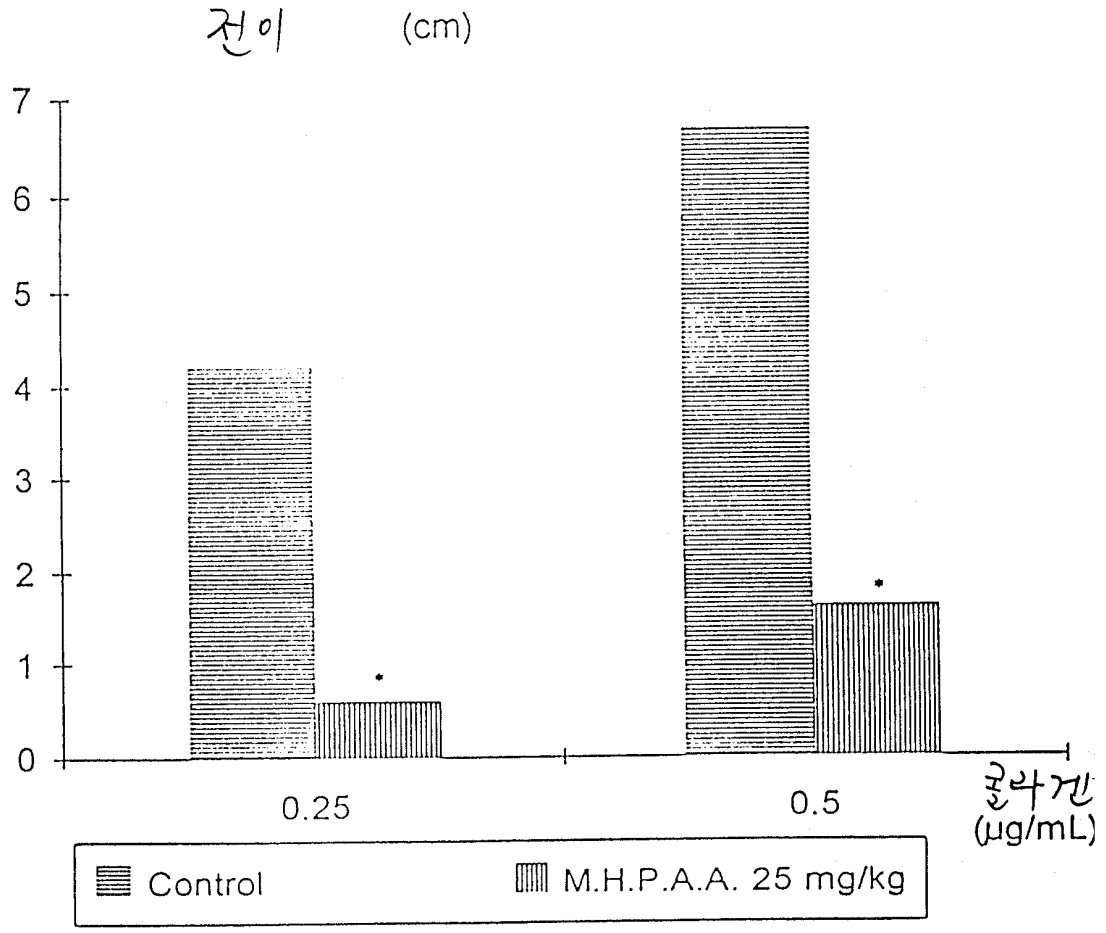
도면8


Changes (%)
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
콜레스테롤
LDL-C
HDL-C
트리글리세리드

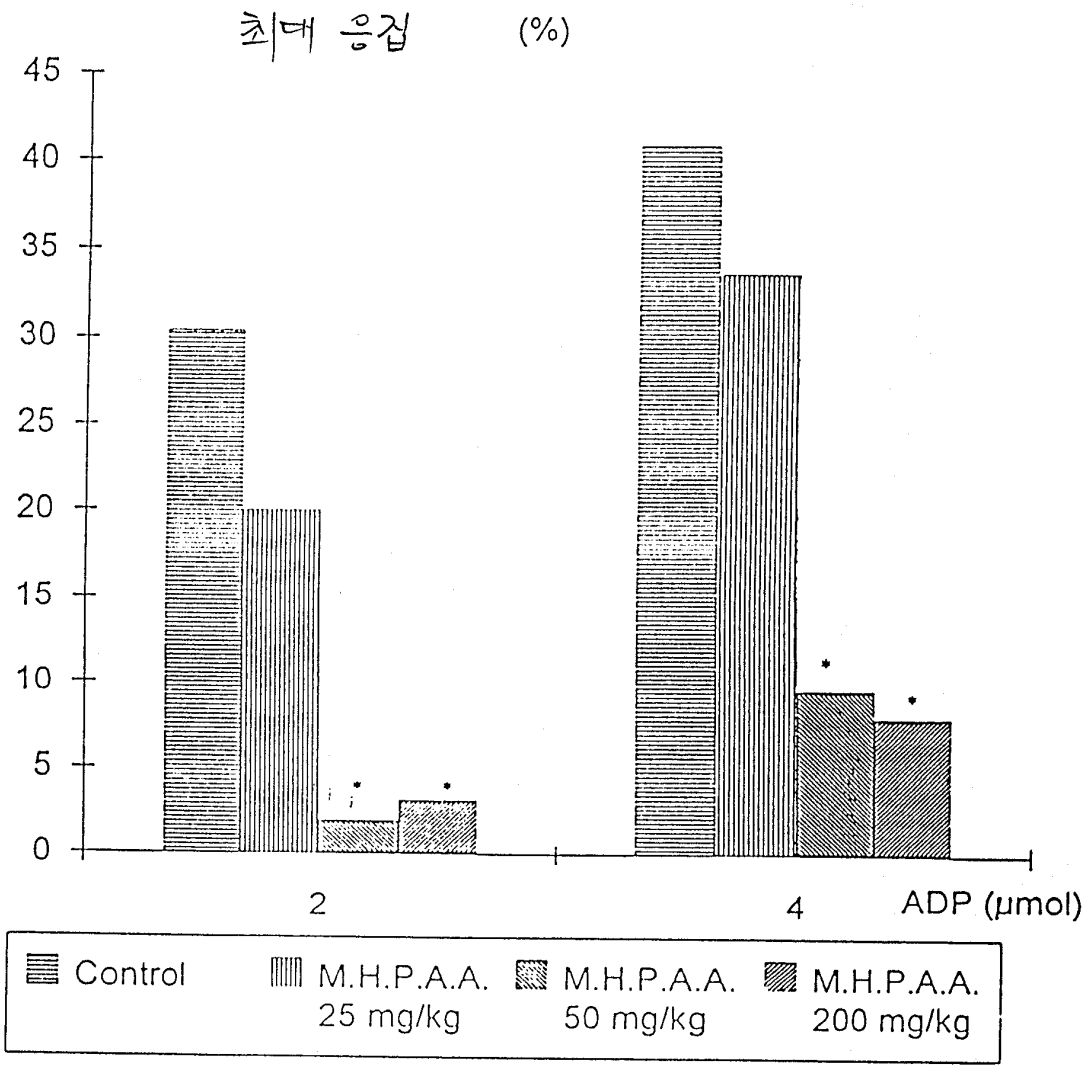
도면9


길이 (cm)
12
10
8
6
4
2
0
1
2
ADP (μmol/L)
Control
M.H.P.A.A. 25 mg/kg

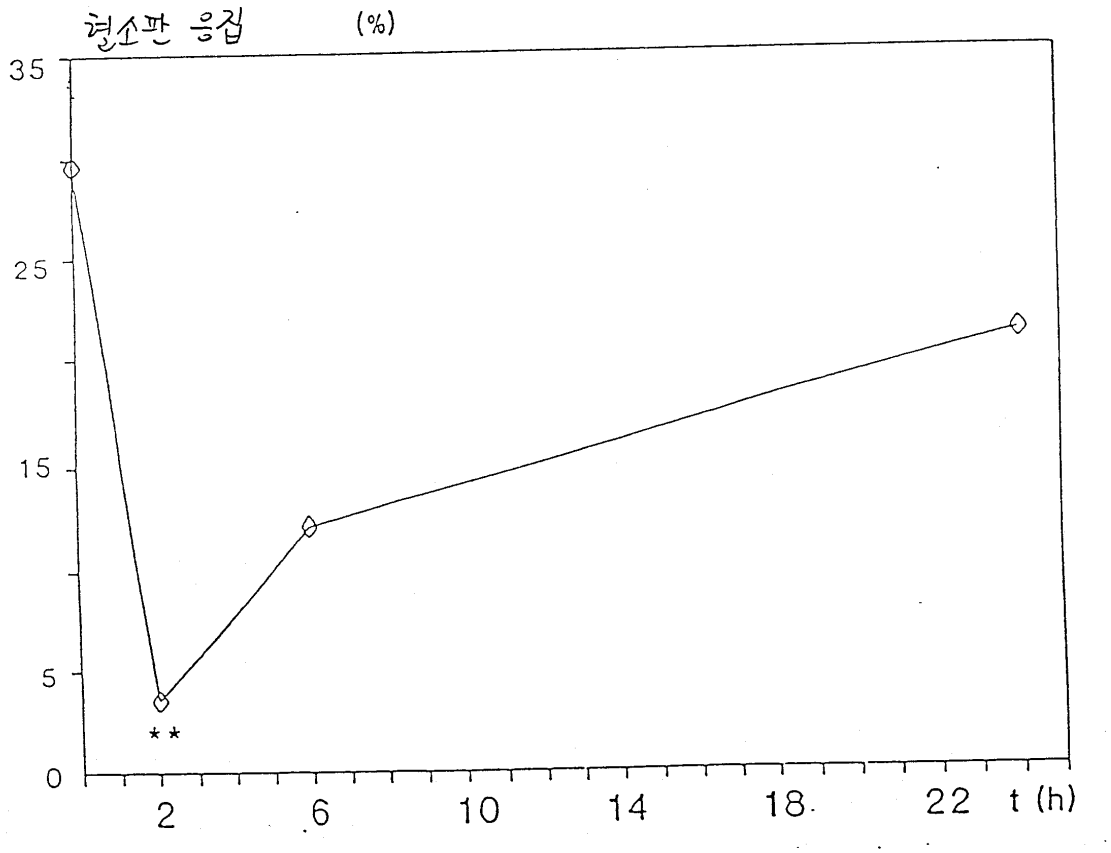
도면10



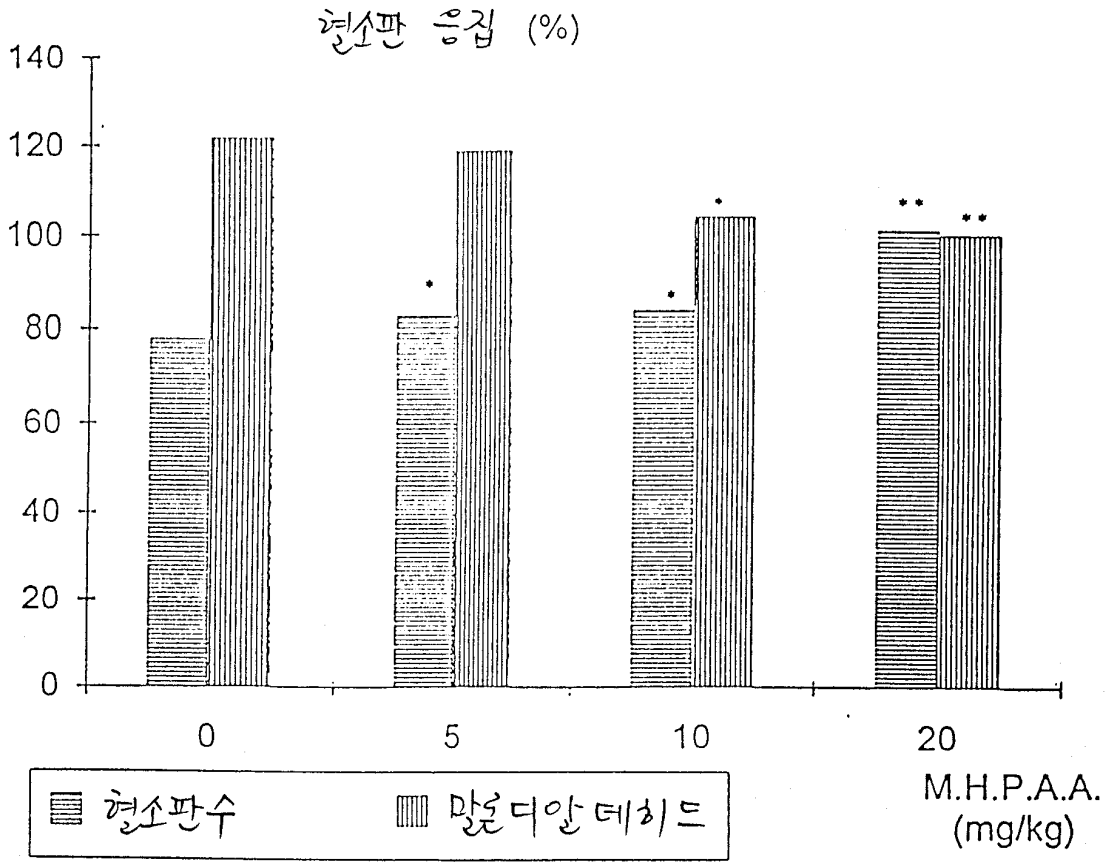
도면11


최대 응집 (%)
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
2
4
ADP (μmol)
Control
M.H.P.A.A. 25 mg/kg
M.H.P.A.A. 50 mg/kg
M.H.P.A.A. 200 mg/kg

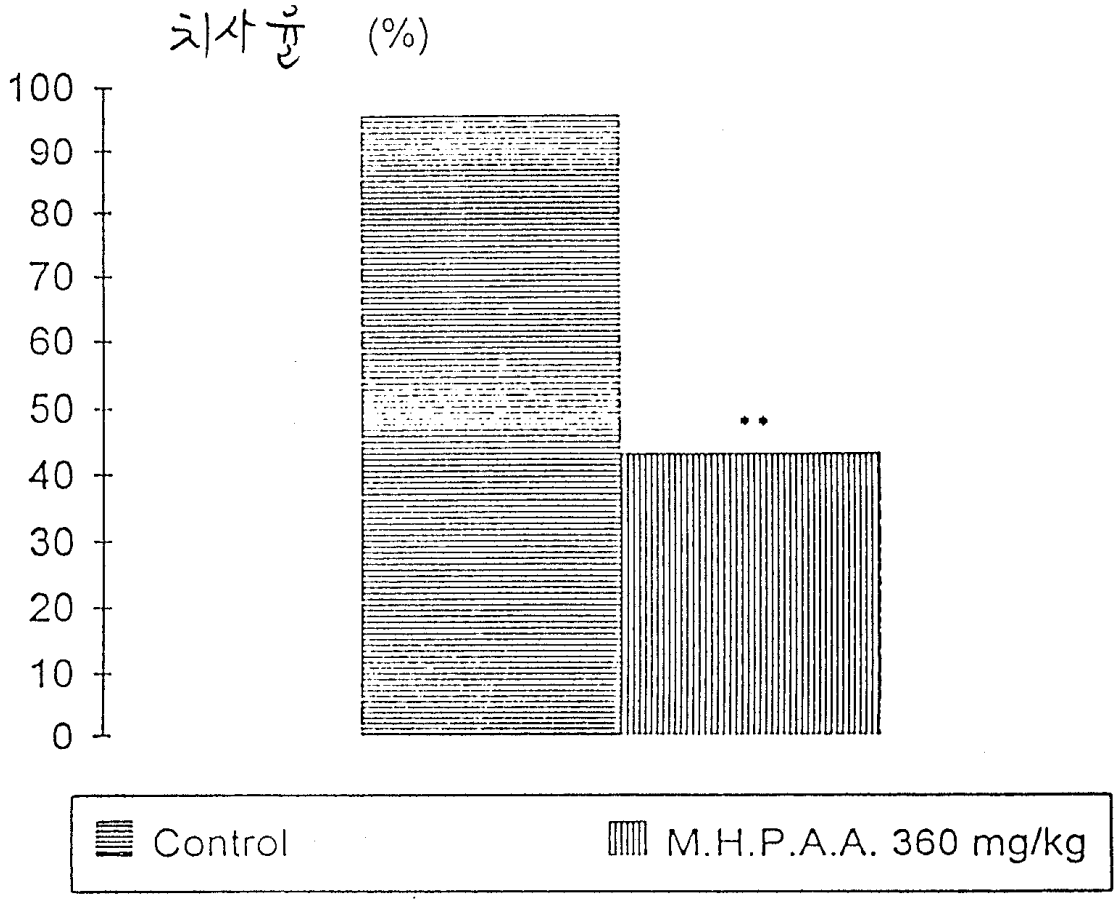
도면12



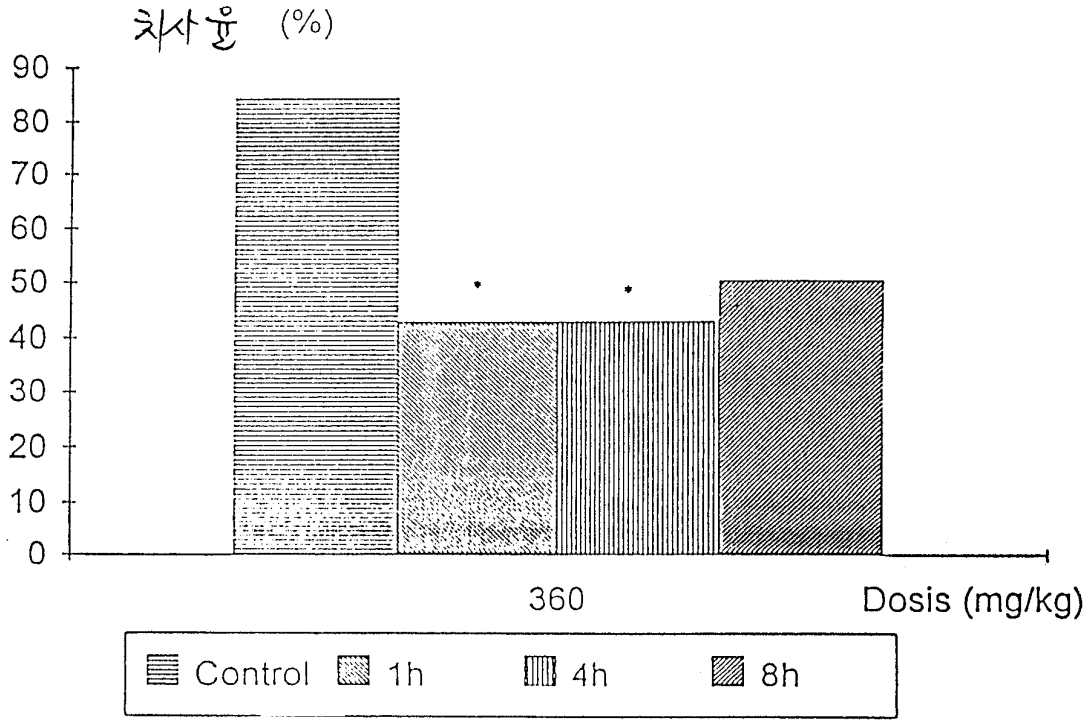
도면13



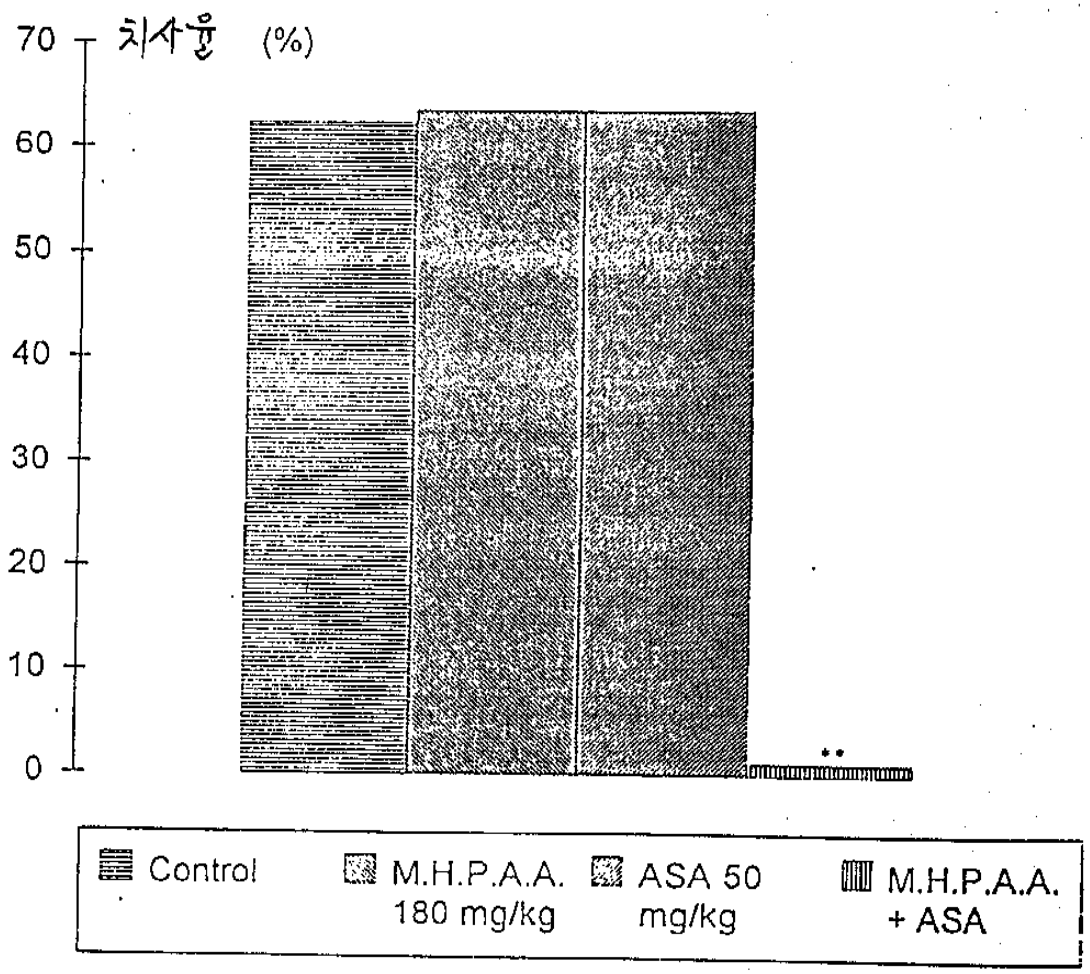
도면14


차사율 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
**
Control
M.H.P.A.A. 360 mg/kg

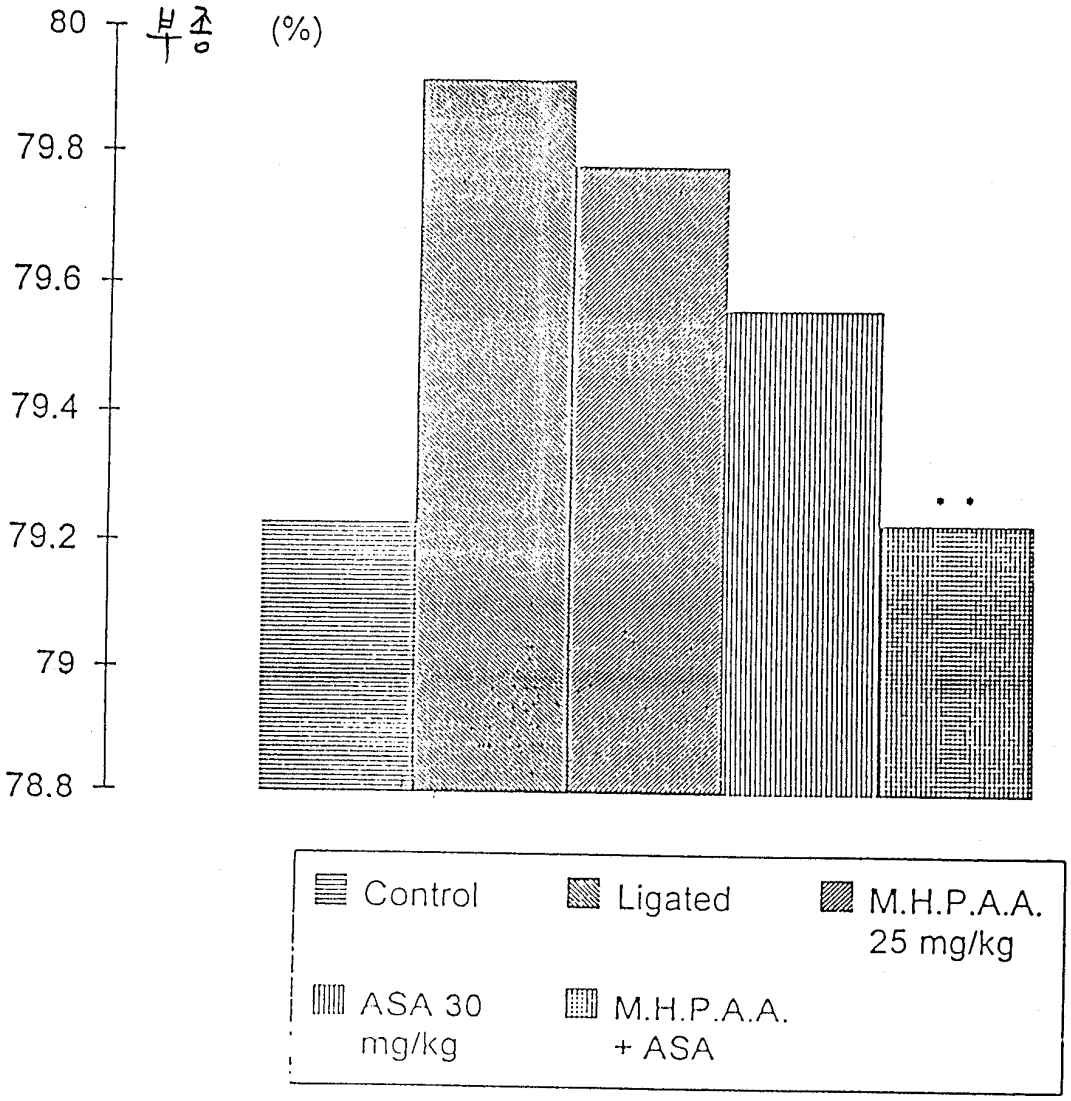
도면15


차사율 (%)
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
*
*
360
Dosis (mg/kg)
Control
1h
4h
8h

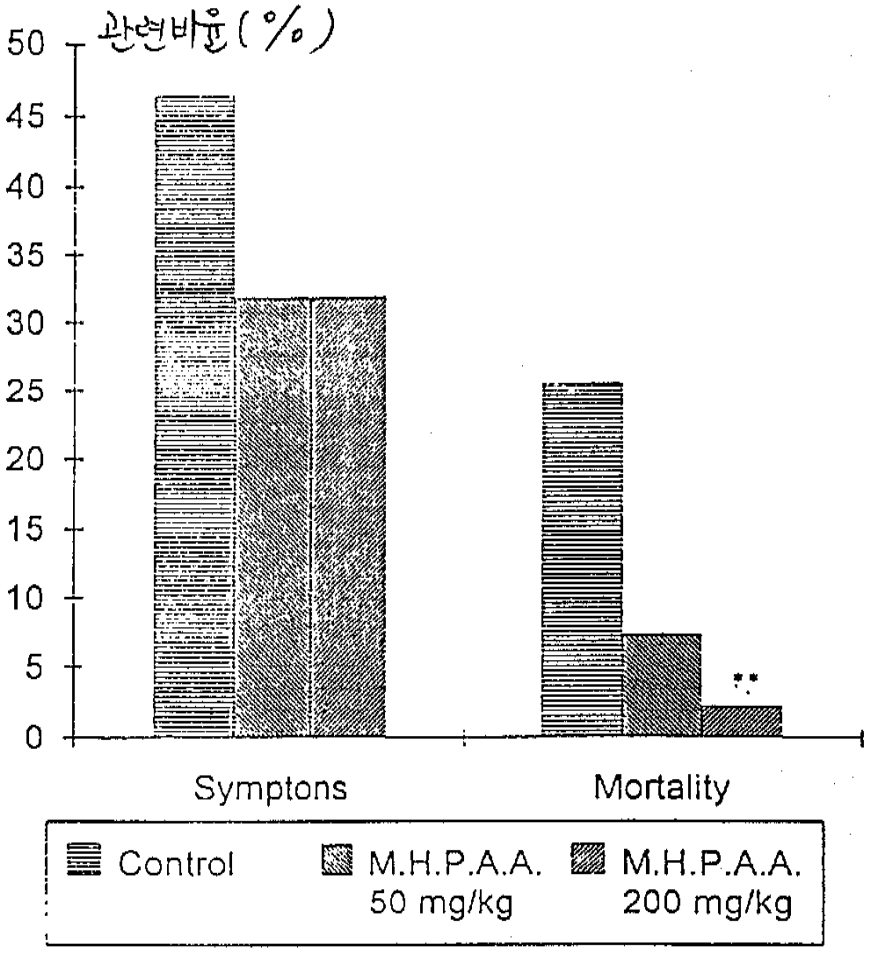
도면16


70
60
50
40
30
20
10
0
치사율 (%)
**
Control
M.H.P.A.A. 180 mg/kg
ASA 50 mg/kg
M.H.P.A.A. + ASA

도면17


80
79.8
79.6
79.4
79.2
79
78.8
부종 (%)
Control
Ligated
M.H.P.A.A. 25 mg/kg
ASA 30 mg/kg
M.H.P.A.A. + ASA

도면18


관련비율(%)
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
**
Symptons
Mortality
Control
M.H.P.A.A. 50 mg/kg
M.H.P.A.A. 200 mg/kg