

# УКРАЇНА

**(19) UA      (11) 82216      (13) C2**

**(51) МПК (2006)**

**A61K 31/4422**

**A61K 31/4178 (2007.01)**

**A61P 9/00**

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ**

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

# ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II ТА БЛОКАТОРА КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

1

2

(21) a200507589

(22) 29.01.2004

(24) 25.03.2008

(86) PCT/JP2004/000861, 29.01.2004

(31) 2003-022990

(32) 31.01.2003

(33) JP

(31) 2003-030830

(32) 07.02.2003

(33) JP

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) ХОРИУТІ МАСАЦУГУ, ІВАІ МАСАРУ, САДА  
ТОСІО, МІЗУНО МАКОТО

**(73) ДАЙІТІ САНКІО КОМПАНІ, ЛІМІТЕД**

(56) WO 92 20342 A, 26.11.1992

US 5 492 904 A, 20.02.1996

EP 0 628 313 A1, 14.12.1994

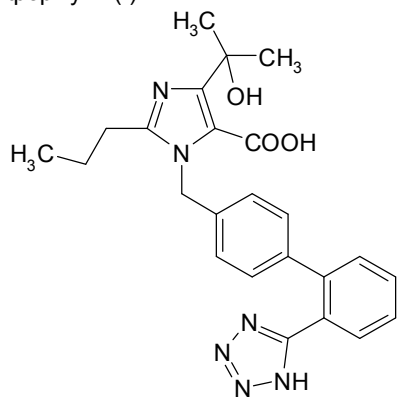
US	5	434	167	A,	18.07.1995
----	---	-----	-----	----	------------

EP 1 285 655 A1, 26.02.2003

EP 1 197 226 A1, 17.04.2002

**(57)** 1. Лікарський засіб, який містить як активні інгредієнти:

(А) антагоніст рецептора ангіотензину II, вибраний з групи, що складається зі сполуки загальної формули (I):



, (I)

її фармацевтично прийнятних складних ефірів і фармацевтично прийнятних солей: і

(В) блокатор кальцієвих каналів, вибраний з групи, що складається з похідних 1,4-дигідропіридину та їх фармацевтично прийнятних солей.

2. Лікарський засіб за п. 1, де лікарський засіб являє собою фармацевтичну композицію, яка містить як активні інгредієнти сполуку (А) і сполуку (В).

3. Лікарський засіб за п. 1 або 2, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат.

4. Лікарський засіб за 1 або 2, де блокатор кальцієвих каналів вибраний з групи, що складається з азелнідипіну, амлодипіну, бенідипіну, нітрендипіну, манідипіну, нікардипіну, ніфедипіну, нізолдипіну, цилнідипіну, лерканідипіну, нігулдипіну, німодипіну, аранідипіну, ефонідипіну, барнідипіну, фелодипіну та нілвадипіну.

5. Лікарський засіб за п. 1 або 2, де блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідипін.

6. Лікарський засіб за п. 1 або 2, де блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

7. Лікарський засіб за п. 1 або 2, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]-імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідіпін.

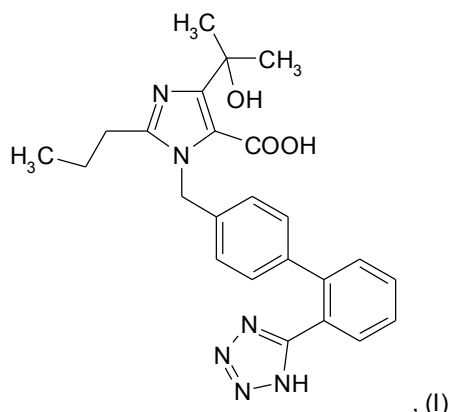
8. Лікарський засіб за п. 1 або 2, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]-імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

9. Застосування (A) антагоніста рецептора ангіотензину II, вибраного з групи, що складається зі сполуки загальної формули (I):

**C2<sup>(13)</sup>**

**<sup>(11)</sup>82216**

**UA<sup>(19)</sup>**



її фармацевтично прийнятних складних ефірів і фармацевтично прийнятних солей; і (В) блокатора кальцієвих каналів, вибраного з групи, що складається з похідних 1,4-дигідропіридину та їх фармацевтично прийнятних солей у виробництві лікарського засобу для профілактики або лікування артеріосклерозу, або для інгібування проліферації гладком'язових клітин судин, або інгібування утворення неоінтими кровоносних судин, або інгібування реструктурування судин і профілактики рестенозу після черешшкірного втручання на коронарних судинах.

10. Застосування за п. 9, де лікарський засіб являє собою фармацевтичну композицію, яка містить як активні інгредієнти сполуку (А) і сполуку (В).

11. Застосування за п. 9, де лікарський засіб отриманий таким чином, що сполука (А) і сполука (В) вводяться одночасно або окремо з визначеними інтервалами часу.

12. Застосування за п. 9, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат.

13. Застосування за п. 9, де блокатор кальцієвих каналів вибраний з групи, що складається з азелнідипіну, амлодипіну, бенідипіну, нітрэндипіну, манідипіну, нікардипіну, ніфедипіну, нізолдипіну, цилнідипіну, лерканідипіну, нігулдипіну, німодипіну, аранідипіну, ефонідипіну, барнідипіну, фелодипіну та нілвадипіну.

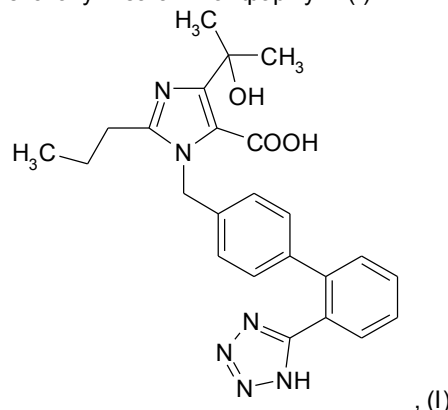
14. Застосування за п. 9, де блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідипін.

15. Застосування за п. 9, де блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

16. Застосування за п. 9, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідипін.

17. Застосування за п. 9, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

18. Застосування (А) антагоніста рецептора ангіотензину II, вибраного з групи, що складається зі сполуки загальної формули (I):



її фармацевтично прийнятних складних ефірів і фармацевтично прийнятних солей; і

(В) блокатора кальцієвих каналів, вибраного з групи, що складається з похідних 1,4-дигідропіридину та їх фармацевтично прийнятних солей у виробництві лікарського засобу для профілактики або лікування захворювань, вибраних із групи, яка складається з гіпертензії, захворювань, що викликаються гіпертензією, захворювань серця, стенокардії, інфаркту міокарда, аритмії, профілактики раптової смерті, серцевої недостатності, гіпертрофії серця, захворювань нирок, діабетичної нефропатії, гломерулонефриту, нефросклерозу, цереброваскулярних захворювань, церебрального інфаркту і внутрішньомозкового крововиливу.

19. Застосування за п. 18, де лікарський засіб являє собою фармацевтичну композицію, яка містить як активні інгредієнти сполуку (А) і сполуку (В).

20. Застосування за п. 18, де лікарський засіб отриманий таким чином, що сполука (А) і сполука (В) вводяться одночасно або окремо з визначеними інтервалами часу.

21. Застосування за п. 18, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат.

22. Застосування за п. 18, де блокатор кальцієвих каналів вибраний з групи, що складається з азелнідипіну, амлодипіну, бенідипіну, нітрэндипіну, манідипіну, нікардипіну, ніфедипіну, нізолдипіну, цилнідипіну, лерканідипіну, нігулдипіну, німодипіну, аранідипіну, ефонідипіну, барнідипіну, фелодипіну та нілвадипіну.

23. Застосування за п. 18, де блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідипін.

24. Застосування за п. 18, де блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

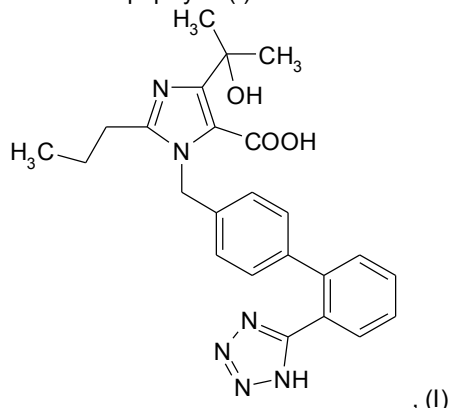
25. Застосування за п. 18, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідипін.

26. Застосування за п. 18, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]-імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

27. Застосування за п. 18, для виробництва лікарського засобу для профілактики або лікування гіпертензії.

28. Застосування за п. 26, для виробництва лікарського засобу для профілактики або лікування гіпертензії.

29. Спосіб профілактики або лікування артерioskлерозу, або для інгібування проліферації гладком'язових клітин судин, або інгібування утворення неоінтими кровоносних судин, або інгібування реструктурування судин і профілактики рестенозу після черешкірного втручання на коронарних судинах, що включає введення ссавцеві, який потребує цього, ефективних кількостей (А) антагоніста рецептора ангіотензину II, вибраного з групи, що складається зі сполуки загальної формули (I):



її фармацевтично прийнятних складних ефірів і фармацевтично прийнятних солей; і (В) блокатора кальцієвих каналів, вибраного з групи, що складається з похідних 1,4-дигідропіридину та їх фармацевтично прийнятних солей.

30. Спосіб за п. 29, де сполуку (А) і сполуку (В) вводять разом у складі фармацевтичної композиції.

31. Спосіб за п. 29, де сполуку (А) і сполуку (В) вводять одночасно або окремо через визначені інтервали часу.

32. Спосіб за п. 29, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат.

33. Спосіб за п. 29, де блокатор кальцієвих каналів вибраний з групи, що складається з азелнідипіну, амлодипіну, бенідипіну, нітрєндипіну, манідипіну, нікардипіну, ніфедипіну, нізолдипіну, цилнідипіну, лерканідипіну, нігулдипіну, німодипіну, аранідипіну, ефонідипіну, барнідипіну, фелодипіну та нілвадипіну.

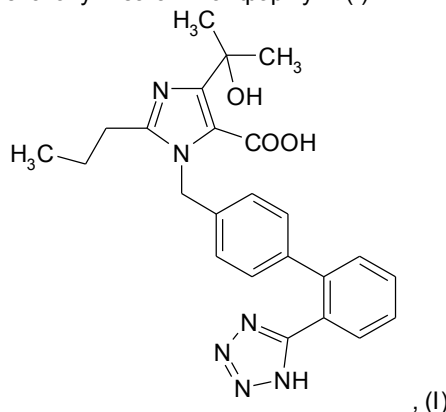
34. Спосіб за п. 29, де блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідипін.

35. Спосіб за п. 29, де блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

36. Спосіб за п. 29, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]-імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідипін.

37. Спосіб за п. 29, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]-імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

38. Спосіб профілактики або лікування захворювань, вибраних із групи, яка складається з гіпертензії, захворювань, що викликаються гіпертензією, захворювань серця, стенокардії, інфаркту міокарда, аритмії, профілактики раптової смерті, серцевої недостатності, гіпертрофії серця, захворювань нирок, діабетичної нефропатії, гломерулонефриту, нефросклерозу, цереброваскулярних захворювань, церебрального інфаркту і внутрішньомозкового крововиливу, що включає введення ссавцеві, який потребує цього, ефективних кількостей (А) антагоніста рецептора ангіотензину II, вибраного з групи, що складається зі сполуки загальної формули (I):



її фармацевтично прийнятних складних ефірів і фармацевтично прийнятних солей; і

(В) блокатора кальцієвих каналів, вибраного з групи, що складається з похідних 1,4-дигідропіридину та їх фармацевтично прийнятних солей.

39. Спосіб за п. 38, де сполуку (А) і сполуку (В) вводять разом у складі фармацевтичної композиції.

40. Спосіб за п. 38, де сполуку (А) і сполуку (В) вводять одночасно або окремо через визначені інтервали часу.

41. Спосіб за п. 38, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат.

42. Спосіб за п. 38, де блокатор кальцієвих каналів вибраний з групи, що складається з азелнідипіну, амлодипіну, бенідипіну, нітрєндипіну, манідипіну, нікардипіну, ніфедипіну, нізолдипіну, цилнідипіну, лерканідипіну, нігулдипіну, німодипіну, аранідипіну,

ефонідипіну, барнідипіну, фелодипіну та нілвадипіну.

43. Спосіб за п. 38, де блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідипін.

44. Спосіб за п. 38, де блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

45. Спосіб за п. 38, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]-імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою азелнідипін.

46. Спосіб за п. 38, де антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]-імідазол-5-карбоксилат, а блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипін.

47. Спосіб за будь-яким з пп. 38-46 для профілактики або лікування гіпертензії.

48. Спосіб за п. 45 для профілактики або лікування гіпертензії.

49. Спосіб за п. 46 для профілактики або лікування гіпертензії.

Даний винахід відноситься до лікарського засобу для профілактики і/або лікування артеріосклерозу. Крім того, даний винахід відноситься до лікарського засобу для профілактики і/або медичного лікування таких захворювань, як гіпертензія, захворювання серця (стенокардія, інфаркт міокарда, аритмія (включаючи раптову смерть), серцева недостатність або гіпертрофія серця), захворювання нирок (діабетична нефропатія, гломерулонефрит або нефросклероз) або цереброваскулярні захворювання (церебральний інфаркт або внутрішньомозковий крововилив).

У наш час для профілактики і лікування гіпертензії у клініці широко використовуються блокатори кальцієвих каналів та інгібітори ренін-ангіотензинової системи. Відомі різні типи блокаторів кальцієвих каналів, серед яких похідні 1,4-дигідропіридину, такі як амлодипін, бенідипін, нітрендипін, манідипін, нікардипін, ніфедипін, нізолдипін, цилнідипін, лерканідипін, нігулдипін, німодипін, аранідипін, ефонідипін, барнідипін, фелодипін, нілвадипін, азелнідипін і т.п., які являють собою блокатори кальцієвих каналів тривалої дії і широко використовуються у клініці як антигіпертензивні засоби першого вибору. Далі, клінічне застосування антагоністів рецептора ангіотензину II як інгібіторів ренін-ангіотензинової системи росте все більше і більше, оскільки, по-перше, антагоністи рецептора ангіотензину II не мають побічних ефектів, таких як кашель, які є причиною ускладнень, що викликаються інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), і, по-друге, вони надають захисну дію на серцево-судинну і ниркову системи. Однак у багатьох випадках кровеносний тиск пацієнтів, які страждають від гіпертензії, не можна повністю контролювати тільки одним видом даних лікарських засобів.

Оскільки блокатори кальцієвих каналів, крім розширення кровеносних судин, надають натрійуретичну дію, їх також можна ефективно використовувати при гіпертензії, що викликається утримуванням рідини (ренін-незалежній гіпертензії). З іншого боку, антагоністи рецептора ангіотензину II особливо ефективні проти ренін-залежної гіпертензії і, крім того, вони надають чудову захисну дію на деякі органи. Отже, можна

чекати, що спільне введення блокатора кальцієвих каналів і антагоніста рецептора ангіотензину II буде надавати стабільну і значиму антигіпертензивну дію незалежно від причини гіпертензії.

Було запропоновано багато поєднань лікарських засобів, що включають в себе блокатор кальцієвих каналів і антагоніст рецептора ангіотензину II [наприклад, Міжнародна публікація номер 01/15674 в Офіційному Бюлетені, Міжнародна публікація номер 01/78699 в Офіційному Бюлетені, Міжнародна публікація номер 02/43807 в Офіційному Бюлетені, Міжнародна публікація номер 01/76632 в Офіційному Бюлетені, Міжнародна публікація номер 01/74390 в Офіційному Бюлетені, патентна публікація Японії (Kohyo) номер 2002-524408, Міжнародна публікація номер 92/10097 в Офіційному Бюлетені, патентна публікація Японії (Kokoku) номер Hei 7-035372, опис патентної заявки Великобританії, публікаційний номер 2268743, патентна публікація Японії (Kokai) номер Hei 6-56789, патентна публікація Японії (Kokai) номер Hei 5-155867, опис патентної заявки США, публікаційний номер 2001/0004640, опис USP 6204281, патент Японії номер 3057471, патент Японії номер 2930252, патентна публікація Японії (Kohyo) номер 2002-507213, патентна публікація Японії (Kohyo) номер 2001-513498, патентна публікація Японії (Kohyo) номер 2000-508632, патентна публікація Японії (Kokoku) номер Hei 7-91299, патентна публікація Японії (Kokoku) номер Hei 7-14939, патентна публікація Японії (Kokai) номер Hei 6-65207, патентна публікація Японії (Kokai) номер Hei 5-213894, патентна публікація Японії (Kohyo) номер 2002-518417, патентна публікація Японії (Kohyo) номер 2002-506010 і патентна публікація Японії (Kohyo) номер 2001-522872], у деяких з наведених вище публікацій також було розкрито, що оптимальний антигіпертензивний ефект досягається при спільному введенні специфічного блокатора кальцієвих каналів і специфічного антагоніста рецептора ангіотензину II. Однак невідомо, які ефекти можуть бути досягнуті при спільному введенні специфічного антагоніста рецептора ангіотензину II і специфічного блокатора кальцієвих каналів за даним винаходом.

З іншого боку, патологічні зміни на ранніх стадіях артеріосклерозу характеризуються аномальним потовщенням середніх артерій або великих артерій, а також ушкодженням ендотелію, міграцією гладком'язових клітин судин (VSMC) в інтиму кровеносних судин, проліферацією гладком'язових клітин судин, накопиченням ліпідів у клітинах (пінисті клітини) і т.п. Крім того, відомо, що в умовах гіпертензії, пов'язаної з розвитком артеріосклерозу, цитоархітектура судин змінюється у відповідь на зміну ступеня навантаження на судини і відбувається реструктурування судин. Реструктурування судин означає, що відбуваються структурні зміни судин, викликані гемодинамічними змінами, такими, як зміни потоку крові і тону стінок кровеносних судин. Можливо, вазоактивні сполуки беруть участь у процесах розвитку нарівні з такими речовинами, як фактори росту і цитокіни. Наприклад, відомо, що ангіотензин II сприяє проліферації гладком'язових клітин судин [Medical Clinics of Japan Vol.21, 1924, 1995] і реструктуруванню судин [Journal of Clinical and Experimental Medicine (IGAKU NO AYUMI) Vol.193, 361, 2000].

Однак детальні механізми розвитку артеріосклерозу від патогенезу до пізньої стадії захворювання з'ясовані недостатньо. Крім того, детальні механізми реструктурування судин також невідомі. Хоча існує декілька повідомлень, що описують взаємозв'язок між антагоністами рецептора ангіотензину II і реструктуруванням судин [Circulation, 104, 2716, 2001], роль блокаторів кальцієвих каналів у патологічних змінах при артеріосклерозі та ушкодженні судин, а також механізми цих процесів маловідомі. Більш того, профілактичні і терапевтичні ефекти спільного введення блокатора кальцієвих каналів і антагоніста рецептора ангіотензину II відносно артеріосклерозу не описані. Особливо існує надто мало відомостей щодо дії блокаторів кальцієвих каналів на ренін-ангіотензинову систему і щодо синергічних ефектів блокатора кальцієвих каналів і антагоніста рецептора ангіотензину II, незважаючи на те, що вони мають велике значення у терапевтичних аспектах артеріосклерозу.

Далі, оскільки черезшкірне втручання на коронарних судинах (PCI), у тому числі черезшкірна трансліюмінальна коронарна ангіопластика (PTCA) та імплантація стенту, має низьку інвазивність, вони займають центральне положення в існуючих у наш час терапевтичних стратегіях, направлених проти ішемічних захворювань серця. Однак великою проблемою є рестеноз, що виникає через декілька місяців після хірургічної операції у 30-45% пацієнтів, які піддавалися вказаним хірургічним процедурам. Що стосується механізму виникнення рестенозу після PCI, вважається, що важливу роль грає зменшення діаметрів судин у пізній період після PCI (тобто, реструктурування), поряд з гіперплазією і гіпертрофією неоінтими, що викликаються проліферацією гладком'язових клітин і накопиченням позаклітинного матриксу, який продукується гладком'язовими клітинами

[Coronary Intervention, Vol.1, 12; Medical Clinics of Japan, Vol.21, 1924, 1995]. У світлі зазначеного вище, існує потреба у розробці нових лікарських засобів, які дозволяють ефективно запобігати рестенозу судин після PCI. Проте, до останнього часу не було розроблено лікарських засобів, що володіють високою ефективністю.

Предметом даного винаходу є одержання лікарських засобів для профілактики і/або лікування артеріосклерозу. Більш конкретно, предметом даного винаходу є одержання лікарських засобів для запобігання або інгібування проліферації гладком'язових клітин судин і утворення неоінтими у кровеносних судинах. Далі, іншим предметом даного винаходу є одержання лікарських засобів, які ефективно інгібують реструктурування судин і запобігають розвитку артеріосклерозу, а також рестенозу судин після PCI.

Крім того, іншим предметом даного винаходу є одержання лікарських засобів для профілактики або лікування гіпертензії або захворювань, що викликаються гіпертензією. Більш конкретно, предметом даного винаходу є одержання лікарських засобів для профілактики і/або медичного лікування гіпертензії, захворювань серця [стенокардії, інфаркту міокарда, аритмії (у тому числі раптової смерті), серцевої недостатності або гіпертрофії серця], захворювань нирок (діабетичної нефропатії, гломерулонефриту або нефросклерозу) або цереброваскулярних захворювань (церебрального інфаркту або внутрішньомозкового крововиливу) (особливо, лікарських засобів для профілактики або лікування гіпертензії).

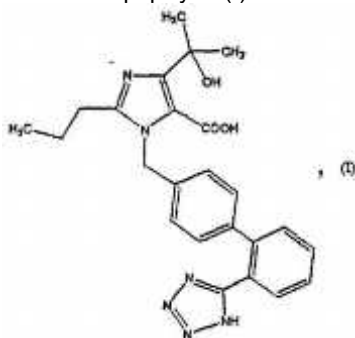
Автори даного винаходу ретельно вивчили описані вище питання і виявили, що спільне введення специфічного блокатора кальцієвих каналів і специфічного антагоніста рецептора ангіотензину II ефективно запобігає проліферації гладком'язових клітин судин, а також утворенню неоінтими у кровеносних судинах, і що інгібуюча дія внаслідок спільного введення двох видів агентів носить синергічний характер, також виявлено, що інгібіторна дія достовірно виявляється при більш низьких дозах, ніж у випадку роздільного введення препаратів. Більш того, автори даного винаходу виявили, що спільне введення, як описано вище, значною мірою запобігає реструктуруванню судин, і що даний лікарський засіб ефективно інгібує рестеноз після PCI.

Далі, автори даного винаходу виявили, що спільне введення специфічного блокатора кальцієвих каналів і специфічного антагоніста рецептора ангіотензину II, як описано вище, дозволяє досягти чудового антигіпертензивного ефекту. Крім того, автори даного винаходу виявили, що лікарський засіб, що заявляється, є дуже ефективним для профілактики і/або лікування таких захворювань, як гіпертензія, захворювання серця [стенокардія, інфаркт міокарда, аритмія (у тому числі раптова смерть), серцева недостатність або гіпертрофія серця], захворювання нирок (діабетична нефропатія,

гломерулонефрит або нефросклероз) або цереброваскулярні захворювання (церебральний інфаркт або внутрішньомозковий крововилив). Таким чином, описані вище відомості складають суть даного винаходу.

Даний винахід пропонує лікарський засіб для профілактики і/або лікування артеріосклерозу, що включає композицію, яка містить як активні інгредієнти:

(А) антагоніст рецептора ангіотензину II, вибраний з групи, що складається зі сполуки загальної формули (I):



її фармацевтично прийнятних складних ефірів і фармацевтично прийнятних солей; і

(В) блокатор кальцієвих каналів, вибраний з групи, що складається з похідних 1,4-дигідропіридину та їх фармацевтично прийнятних солей.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до лікарського засобу для інгібування проліферації гладком'язових клітин судин, що містить як активні інгредієнти сполуку (А) і сполуку (В); лікарського засобу для інгібування утворення неоінтим у кровоносних судинах, що містить як активні інгредієнти сполуку (А) і сполуку (В); і лікарського засобу для інгібування реструктурування судин, що містить як активні інгредієнти сполуку (А) і сполуку (В). Дані лікарські засоби можна використовувати, наприклад, як засоби для профілактики рестенозу після черешкового втручання на коронарних судинах. З цих позицій, даний винахід включає лікарський засіб для профілактики рестенозу після черешкового втручання на коронарних судинах, що містить сполуку (А) і сполуку (В).

Крім того, даний винахід включає лікарський засіб для профілактики і/або лікування гіпертензії або захворювань, що викликаються гіпертензією, який містить як активні інгредієнти наступні сполуки:

(А) антагоніст рецептора ангіотензину II, вибраний з групи, що складається зі сполуки формули (I), описаної вище, її фармацевтично прийнятних складних ефірів та її фармацевтично прийнятних солей; і

(В) блокатор кальцієвих каналів, вибраний з групи, що складається з похідних 1,4-дигідропіридину та його фармацевтично прийнятних солей; і

лікарський засіб для профілактики і/або лікування таких захворювань, як захворювання серця [стенокардія, інфаркт міокарда, аритмія (у тому числі раптова смерть), серцева

недостатність, гіпертрофія серця і т.п.], захворювання нирок (діабетична нефропатія, гломерулонефрит, нефросклероз і т.п.), або цереброваскулярні захворювання (церебральний інфаркт, внутрішньомозковий крововилив і т.п.), що містить наступні сполуки як активні інгредієнти:

(А) антагоніст рецептора ангіотензину II, вибраний з групи, що складається зі сполуки формули (I), описаної вище, її фармацевтично прийнятного складного ефіру та її фармацевтично прийнятних солей; і

(В) блокатор кальцієвих каналів, вибраний з групи, що складається з похідних 1,4-дигідропіридину та його фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно до переважного втілення даного винаходу, описаний вище лікарський засіб представлений у вигляді фармацевтичної композиції, що містить як активні інгредієнти сполуку (А) і сполуку (В). Вказана фармацевтична композиція може містити один або декілька наповнювачів. Відповідно до іншого переважного втілення даного винаходу, представлений описаний вище лікарський засіб з одночасним або роздільним, через визначені інтервали часу, введенням сполуки (А) і сполуки (В).

Далі, відповідно до більш переважного втілення даного винаходу, описаний вище лікарський засіб представлений у вигляді фармацевтичної композиції, що містить антагоніст рецептора ангіотензину II і блокатор кальцієвих каналів, де вказаний антагоніст рецептора ангіотензину II являє собою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат (далі у деяких розділах даного опису згадується як "олмезартан медоксоміл"), а вказаний блокатор кальцієвих каналів являє собою будь-яку сполуку, вибрану з групи блокаторів кальцієвих каналів, що включає в себе

(±)-2-аміно-1,4-дигідро-6-метил-4-(3-нітрофеніл)-3,5-піридиндикарбоксилат-3-(1-дифенілметилазетидин-3-іл) 5-ізопропіловий ефір (далі у деяких розділах даного опису згадується як "азелнідипін"); амлодипін, бенідипін, нітрендипін, манідипін, нікардипін, ніфедипін, нізолдипін, цилнідипін, лерканідипін, нігулдипін, німодипін, аранідипін, ефонідипін, барнідипін, фелодипін і нілвадипін; причому переважним блокатором кальцієвих каналів є азелнідипін.

В іншому аспекті даний винахід стосується застосування антагоніста рецептора ангіотензину II, вибраного з групи, що складається з описаної вище сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятних складних ефірів та її фармацевтично прийнятних солей, для виробництва описаного вище лікарського засобу; і застосування блокатора кальцієвих каналів, вибраного з групи, що складається з похідних 1,4-дигідропіридину та їх фармацевтично прийнятних солей, для виробництва описаного вище лікарського засобу.

Далі, даний винахід включає способи профілактики і/або лікування артеріосклерозу, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної

сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи інгібування проліферації гладком'язових клітин судин, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи інгібування утворення неоінтими кровеносних судин, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи інгібування реструктурування судин, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; і способи інгібування рестенозу після черезшкірного втручання на коронарних судинах, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині. Переважно у даному винаході ефективна доза кожної композиції, що містить сполуку (А) і сполуку (В), приблизно дорівнює нижній межі або нижча нижньої межі ефективної дози сполуки (А) або сполуки (В), що вводиться окремо.

Крім того, даний винахід включає способи профілактики і/або лікування гіпертензії або захворювань, що викликаються гіпертензією, які включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування гіпертензії, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування захворювань серця, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування стенокардії, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування інфаркту міокарда, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування аритмії, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики раптової смерті, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування серцевої недостатності, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування гіпертрофії серця, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування захворювань нирок, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині;

способи профілактики або лікування діабетичної нефропатії, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування гломерулонефриту, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування нефросклерозу, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування цереброваскулярних захворювань, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; способи профілактики або лікування церебрального інфаркту, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині; і/або способи профілактики або лікування внутрішньомозкового крововиливу, що включають введення будь-яким способом ефективних доз вказаної сполуки (А) і вказаної сполуки (В) ссавцям, у тому числі людині.

Короткий опис креслень

На Фіг.1 наведені результати інгібування синтезу ДНК у гладком'язових клітинах судин під дією блокатора кальцієвих каналів, азелнідипіну, доза якого варіює від 0,1 до 1,0 мг/кг/день.

На Фіг.2 наведені результати інгібування утворення неоінтими у кровеносних судинах під дією блокатора кальцієвих каналів, азелнідипіну, доза якого варіює від 0,1 до 1,0 мг/кг/день.

На Фіг.3 наведені результати інгібування синтезу ДНК у гладком'язових клітинах судин під дією антагоніста рецептора ангіотензину II, олмесартану, доза якого варіює від 0,5 до 3,0 мг/кг/день.

На Фіг.4 наведені результати інгібування утворення неоінтими у кровеносних судинах під дією антагоніста рецептора ангіотензину II, олмесартану, доза якого варіює від 0,5 до 3,0 мг/кг/день.

На Фіг.5 наведені результати інгібування синтезу ДНК у гладком'язових клітинах судин після одночасного введення азелнідипіну і олмесартану у дозах 0,1 мг/кг/день і 0,5 мг/кг/день, відповідно (у цих дозах вони не викликають яких-небудь значимих ефектів при роздільному введенні).

На Фіг.6 наведені результати інгібування утворення неоінтими у кровеносних судинах після спільного введення азелнідипіну і олмесартану у дозах 0,1 мг/кг/день і 0,5 мг/кг/день, відповідно (у цих дозах вони не викликають яких-небудь значимих ефектів при роздільному введенні).

На Фіг.7 наведені результати інгібування потенціювання синтезу ДНК у культурах гладком'язових клітин судин щурів після стимуляції рецепторів ангіотензину II під дією азелнідипіну в залежності від концентрації.

На Фіг.8 наведені результати значного інгібування синтезу ДНК у культурах гладком'язових клітин судин після спільного





(бутоксикарбонілокси)етил, 1-(бутоксикарбонілокси)пропіл, 1-  
(бутоксикарбонілокси)бутил, 1-  
(ізобутоксикарбонілоксиметил, 1-  
(ізобутоксикарбонілокси)етил, 1-  
(ізобутоксикарбонілокси)пропіл, 1-  
(ізобутоксикарбонілокси)бутил, трет-  
бутоксикарбонілоксиметил, 1-(трет-  
бутоксикарбонілокси)етил, 1-(пентилокси-  
карбонілокси)етил, 1-  
(пентилоксикарбонілокси)пропіл, 1-  
гексилоксикарбонілоксиметил, 1-  
(гексилоксикарбонілокси)етил або 1-  
(гексилоксикарбонілокси)пропіл; групу C<sub>5</sub>-  
C<sub>6</sub>циклоалкілоксикарбонілоксиC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, таку, як  
циклопентилоксикарбонілоксиметил, 1-  
(циклопентилоксикарбонілокси)етил, 1-  
(циклопентилоксикарбонілокси)пропіл, 1-  
(циклопентилоксикарбонілокси)бутил, 1-  
циклогексилоксикарбонілоксиметил, 1-  
(циклогексилоксикарбонілокси)етил, 1-  
(циклогексилоксикарбонілокси)пропіл або 1-  
(циклогексилоксикарбонілокси)бутил; групу [5-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>алкіл)-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метил, таку, як  
(5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил, (5-етил-  
2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил, (5-пропіл-2-оксо-  
1,3-діоксолен-4-іл)метил, (5-ізопропіл-2-оксо-1,3-  
діоксолен-4-іл)метил або (5-бутил-2-оксо-1,3-  
діоксолен-4-іл)метил; групу [5-(феніл, який може  
бути необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>алкокси або атомом (атомами) галогену)-2-оксо-  
1,3-діоксолен-4-іл]метил, таку, як (5-феніл-2-оксо-  
1,3-діоксолен-4-іл)метил, [5-(4-метилфеніл)-2-  
оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метил, [5-(4-метоксифеніл)-  
2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метил, [5-(4-фторфеніл)-  
2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метил або [5-(4-  
хлорфеніл)-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл]метил; або  
фталідильну групу, яка може бути необов'язково  
заміщена групою (групами) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>алкокси, такою, як фталідил, диметилфталідил  
або диметоксифталідил, і переважно означає  
групу півалоїлоксиметил, групу фталідил або групу  
(5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил, і, більш  
переважно, групу (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-  
іл)метил.

Якщо ефіри описаної вище сполуки формули  
(I) утворюють фармацевтично прийнятні солі, дані  
фармацевтично прийнятні солі можуть бути  
вибрані звичайним фахівцем у даній галузі і  
особливо не обмежуються. Такі солі можуть  
являти собою, наприклад, солі галогенводневих  
кислот, такі, як гідрофторид, гідрохлорид,  
гідробромід або гідройодид; нітрат; перхлорат;  
сульфат; фосфат; солі C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкансульфонових  
кислот, які можуть бути необов'язково заміщені  
атомом (атомами) галогену, такі, як  
метансульфонат, трифторметансульфонат або  
етансульфонат; солі C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арилсульфонових  
кислот, які можуть бути необов'язково заміщені C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>алкільною групою (групами), такі, як  
бензолсульфонат або п-толуолсульфонат; солі C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>аліфатичних кислот, такі, як ацетат, малат,  
фумарат, сукцинат, цитрат, тартрат, оксалат або  
малеат; або солі амінокислот, такі, як сіль гліцину,

сіль лізину, сіль аргініну, сіль орнітину, сіль  
глутамінової кислоти або сіль аспарагінової  
кислоти, переважними є гідрохлорид, нітрат,  
сульфат або фосфат, і особливо переважним є  
гідрохлорид.

Антагоніст рецептора ангіотензину II, який  
використовується як сполука (A), переважно являє  
собою описану вище сполуку формули (I), або її  
фармацевтично прийнятний ефір, більш  
переважно, фармацевтично прийнятний ефір  
вказаної сполуки формули (I) і ще більш  
переважно - півалоїлоксиметилловий ефір,  
фталідилловий ефір або (5-метил-2-оксо-1,3-  
діоксолен-4-іл)метилловий ефір сполуки формули  
(I). Найбільш переважно можна використовувати  
(5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метил 4-(1-  
гідрокси-1-метилетил)-2-пропіл-1-[[2'-(1H-тетразол-  
5-іл)біфеніл-4-іл]метил]імідазол-5-карбоксилат.

Як сполуку, вибрану з групи, що складається з  
описаної вище сполуки формули (I), її  
фармацевтично прийнятних складних ефірів та її  
фармацевтично прийнятних солей, також можна  
використовувати їх гідрати або сольвати. У  
випадку застосування фармацевтично прийнятних  
ефірів сполуки формули (I), деякі етерифіковані  
сполуки можуть містити один або декілька  
асиметричних атомів вуглецю, однак індивідуальні  
оптичні ізомери по вказаних асиметричних атомах  
вуглецю, або стереоізомери, такі, як  
діастереомери, або будь-які суміші даних  
стереоізомерів, або рацемати, також можна  
використовувати як сполуку (A).

Блокатор кальцієвих каналів, що включає  
похідні 1,4-дигідропіридину, який використовується  
як сполука (B), являє собою сполуку, що  
характеризується наявністю у молекулі 1,4-  
дигідропіридинового фрагмента, або структурного  
фрагмента, хімічно еквівалентного 1,4-  
дигідропіридиновому фрагменту. Багато  
лікарських засобів, у тому числі похідні 1,4-  
дигідропіридину, запропоновані як блокатори  
кальцієвих каналів і у наш час використовуються у  
клініці, і звичайний фахівець у даній галузі може  
вибрати будь-які відповідні сполуки, що володіють  
дією відповідно до даного винаходу. Як 1,4-  
дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів  
можна використовувати, наприклад, азелнідипін,  
амлодипін, бенідипін, нітрендипін, манідипін,  
нікардипін, ніфедипін, нізолдипін, цилнідипін,  
лерканідипін, нігулдипін, німодипін, аранідипін,  
ефонідипін, барнідипін, фелодипін або нілвадипін,  
однак об'єм даного винаходу не обмежується  
наведеними прикладами блокаторів кальцієвих  
каналів. Крім того, азелнідипін можна легко  
одержати промисловими способами, описаними у  
[патентній публікації Японії (Kokai) номер Sho 63-  
253082 (опис USP 4772596)] і т.п. Крім того,  
амлодипін можна легко одержати промисловими  
способами, описаними в [описі USP 4572909 або  
описі USP 4879303].

Оскільки фармацевтично прийнятні солі  
похідних 1,4-дигідропіридину особливо не  
обмежуються, фахівець у даній галузі може  
вибрати будь-які з них. Фармацевтично прийнятні  
солі можуть являти собою кислотно-адитивні або

основно-адитивні солі. Дані солі можуть являти собою, наприклад, солі лужних металів, такі, як натрієва сіль, калієва сіль або літєва сіль; солі лужноземельних металів, такі, як кальцієва сіль або магнієва сіль; солі таких металів, як алюміній, залізо, цинк, мідь, нікель або кобальт; солі амінів, такі, як сіль амонію, сіль третоктиламіну, сіль дибензиламіну, сіль морфоліну, сіль глюкозаміну, сіль алкілового ефіру фенілгліцину, сіль етилендіаміну, сіль N-метилглюкаміну, сіль гуанідину, сіль діетиламіну, сіль триетиламіну, сіль дициклогексиламіну, сіль N,N'-дибензилетилендіаміну, сіль хлорпрокаїну, сіль прокаїну, сіль діетаноламіну, сіль N-бензилфенетиламіну, сіль піперазину, сіль тетраметиламонію або сіль трис(гідроксиметил)амінометану; або кислотно-адитивні солі, наприклад, гідрогалогеніди, такі, як гідрофторид, гідробромід або гідрохлорид; нітрати; перхлорати; сульфати; фосфати; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкансульфонати, які можуть бути необов'язково заміщені атомом (атомами) галогену, такі, як метансульфонат, трифторметансульфонат або етансульфонат; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арилсульфонати, які можуть бути необов'язково заміщені C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільною групою (групами), такі, як бензолсульфонат або п-толуолсульфонат; солі C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>аліфатичних кислот, такі, як ацетат, малат, фумарат, сукцинат, цитрат, тартрат, оксалат або малеат; або солі амінокислот, такі, як сіль гліцину, сіль лізину, сіль аргініну, сіль орнітину, сіль глутамінової кислоти або сіль аспарагінової кислоти, однак об'єм даного винаходу не обмежується описаними вище солями.

Як блокатор кальцієвих каналів, що включає похідні 1,4-дигідропіридину, можна використовувати гідрати або сольвати описаних вище сполук і їх фармацевтично прийнятних солей. Крім того, деякі блокатори кальцієвих каналів, що включають похідні 1,4-дигідропіридину, містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю у молекулі. У цьому випадку як сполуку (B) також можна використовувати індивідуальні оптичні ізомери по асиметричних атомах вуглецю, або стереоізомери, такі, як діастереомери, або будь-які суміші стереоізомерів, або рацемати. Переважними сполуками (B) є (±)-2-аміно-1,4-дигідро-6-метил-4-(3-нітрофеніл)-3,5-піридиндикарбонової кислоти 3-(1-дифенілметилазетидин-3-іловий) ефір 5-ізопропіловий ефір, (R)-2-аміно-1,4-дигідро-6-метил-4-(3-нітрофеніл)-3,5-піридиндикарбонової кислоти 3-(1-дифенілметилазетидин-3-іловий) ефір 5-ізопропіловий ефір, амлодипінбезилат або амлодипінмалеат.

Як конкретно показано у прикладах тестування даного опису, сполука (A) і сполука (B), що входять до складу лікарського засобу за даним винаходом, надають синергічну дію та інгібують утворення неоінтими кровоносних судин і проліферацію гладком'язових клітин судин і за допомогою цього перешкоджають реструктуруванню судин. Виходячи з описаного вище механізму дії, лікарські засоби за даним винаходом можна

використовувати для профілактики рестенозу після черешкрного втручання на коронарних судинах і для профілактики і/або лікування артеріосклерозу.

Лікарський засіб за даним винаходом характеризується чудовою інгібаторною дією на утворення неоінтими кровоносних судин і проліферацію гладком'язових клітин судин внаслідок спільного введення сполуки (A) і сполуки (B) у дозах, що відповідають нижній межі або нижчі нижньої межі для композиції кожної сполуки у випадку роздільного введення. Зокрема, при спільному введенні сполуку (A) і сполуку (B) вводять у низьких дозах, при яких вони не здійснюють ніяких ефектів у випадку роздільного введення.

Як конкретно показано у прикладах тестування, наведених у даному описі, лікарський засіб за даним винаходом більш ефективно знижує кровоносний тиск завдяки синергічній дії сполуки (A) і сполуки (B). Виходячи з описаної вище дії, лікарський засіб даного винаходу можна використовувати для профілактики і/або лікування таких захворювань, як гіпертензія, захворювання серця (стенокардія, інфаркт міокарда, аритмія (у тому числі раптова смерть), серцева недостатність, гіпертрофія серця і т.п.), захворювання нирок (діабетична нефропатія, гломерулонефрит, нефросклероз і т.п.) або цереброваскулярні захворювання (церебральний інфаркт, внутрішньомозковий крововилив і т.п.), переважно, для лікування. Лікарський засіб за даним винаходом, що містить антагоніст рецептора ангіотензину II і блокатор кальцієвих каналів, надає більш ефективну дію при спільному введенні антагоніста рецептора ангіотензину II і блокатора кальцієвих каналів, ніж кожна з вказаних сполук при роздільному введенні.

Лікарський засіб за даним винаходом можна одержати у вигляді фармацевтичної композиції (так званого "комбінованого лікарського засобу"), що містить сполуку (A) і сполуку (B) як активні інгредієнти. Наприклад, можна змішати активні інгредієнти і одержати фізично єдину композицію. Крім того, сполука (A) і сполука (B) можуть бути у складі окремих композицій і можуть бути надані у вигляді лікарського засобу, що містить композиції кожного типу. Останній лікарський засіб можна використовувати як лікарський засіб для введення сполуки (A) і сполуки (B) одночасно або роздільно з визначеними інтервалами часу.

Описане у даному винаході "одночасне" введення сполуки (A) і сполуки (B) включає приблизно одночасне введення сполуки (A) і сполуки (B), а не тільки введення, чітко обмежене одним моментом часу. Для одночасного введення не існує обмеження за лікарською формою; наприклад, одну з композицій можна вводити перорально, а другу можна вводити іншим шляхом. Проте, лікарський засіб за даним винаходом переважно одержувати у вигляді однієї фармацевтичної композиції і вводити обидва активних інгредієнти одночасно.

Описане у даному винаході роздільне введення сполуки (A) і сполуки (B) "з визначеними

інтервалами часу" означає, що сполуку (А) і сполуку (В), описані у даному винаході, вводять незалежно, у різний час. При роздільному введенні з визначеними інтервалами часу обмеження за способом введення відсутні. Наприклад, спочатку можна ввести антагоніст рецептора ангіотензину II, а потім, через деякий час, - блокатор кальцієвих каналів, або спочатку можна ввести блокатор кальцієвих каналів, а потім, через деякий час, - антагоніст рецептора ангіотензину II, причому обмеження за лікарською формою відсутні.

Лікарський засіб за даним винаходом одержують за допомогою відомих методів у вигляді придатних лікарських форм, таких, як таблетки, капсули, гранули, порошки або сиропи для перорального введення, або препарати для ін'єкцій, або свічки для парентерального введення, з використанням, за необхідності, крім сполуки (А) і сполуки (В), які є активними інгредієнтами, фармацевтично прийнятних і придатних допоміжних інгредієнтів, таких, як наповнювачі, мастильні засоби, зв'язуючі засоби, дезінтегруючі засоби, деемульгуючі засоби, стабілізатори, смакоароматичні домішки, розріджувачі і т.п. Оскільки сполука (А) і сполука (В), що входять до складу лікарського засобу за даним винаходом, являють собою сполуки, в основному придатні для перорального введення, переважно, лікарський засіб за даним винаходом призначений для перорального введення.

Як "наповнювачі" можна використовувати, наприклад, органічні наповнювачі, що включають похідні цукрів, таких, як лактоза, сахароза, глюкоза, маніт або сорбіт; похідні крохмалів, таких, як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль,  $\alpha$ -крохмаль або декстрин; похідні целюлози, такої, як кристалічна целюлоза; гуміарабік; декстран; або пуллан; і неорганічні наповнювачі, що включають силікатні похідні, такі, як легка безводна кремнієва кислота, синтетичний силікат алюмінію, силікат кальцію або алюмінометасилікат магнію; фосфати, такі, як гідрофосфат кальцію; карбонати, такі, як кальцію карбонат; або сульфати, такі, як сульфат кальцію.

Як "мастильні засоби" можна використовувати, наприклад, стеаринову кислоту; солі стеаринової кислоти з металами, такі, як стеарат кальцію і стеарат магнію; тальк; колоїдний оксид кремнію; воски, такі, як бджолиний віск і спермацет; борну кислоту; адипінову кислоту; сульфати, такі, як сульфат натрію; гліколь; фумарову кислоту; натрію бензоат; DL-лейцин; лаурилсульфати, такі, як лаурилсульфат натрію або лаурилсульфат магнію; силікати, такі, як ангідрид кремнієвої кислоти і гідрат кремнієвої кислоти; або описані вище похідні крохмалів.

Як "зв'язуючі засоби" можна використовувати, наприклад, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, макрогол, або наповнювачі, подібні до описаних вище.

Як "дезінтегруючі засоби" можна використовувати, наприклад, похідні целюлози, такі, як гідроксипропілцелюлоза з низьким

ступенем заміщення, карбоксиметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза кальцію або карбоксиметилцелюлоза натрію з внутрішньомолекулярною поперечною зв'язкою; і похідні хімічно модифікованих крохмалю/целюлози, таких, як карбоксиметилкрохмаль або карбоксиметилкрохмаль натрію.

Як "деемульгуючі засоби" можна використовувати, наприклад, колоїдні глини, такі, як бентоніт або вігум; гідроксиди металів, такі, як гідроксид магнію або гідроксид алюмінію; аніонні поверхнево-активні речовини, такі, як лаурилсульфат натрію або стеарат кальцію; катіонні поверхнево-активні речовини, такі, як хлорид бензалконію; або неіонні поверхнево-активні речовини, такі, як алкіловий простий ефір поліоксіетилену, ефір жирної кислоти і поліоксіетиленсорбітану або ефіри жирних кислот і сахарози.

Як "стабілізуючі засоби" можна використовувати, наприклад, п-гідроксибензоатні ефіри, такі, як метилпарабен або пропілпарабен; спирти, такі, як хлорбутанол, бензиловий спирт або фенілетиловий спирт; хлорид бензалконію; феноли, такі, як фенол або крезол; тимерозал; дегідрооцтову кислоту; або сорбінову кислоту.

Як "смакоароматичні домішки" можна використовувати, наприклад, підсолоджувачі, такі, як сахарин натрію або аспартам; підкислювачі, такі, як лимонна кислота, яблучна кислота або винна кислота; або такі смакоароматичні домішки, як ментолова, лимонна або апельсинова.

Як "розріджувачі" традиційно використовують такі розріджувачі, як, наприклад, лактоза, маніт, глюкоза, сахароза, сульфат кальцію, фосфат кальцію, гідроксипропілцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, вода, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин, крохмаль, полівінілпіролідон, алюмометасилікат магнію або суміш вказаних сполук.

Придатні дози антагоніста рецептора ангіотензину II і блокатора кальцієвих каналів, що є активними інгредієнтами, а також співвідношення цих доз можна підібрати в залежності від різних факторів, таких, як активність лікарських засобів, а також симптоми, вік і маса тіла пацієнтів. Хоча дозування варіює в залежності від симптомів, віку і т.п., у випадку перорального введення можна вводити 0,1мг (переважно, 0,5мг) як нижню межу і 1000мг (переважно, 500мг) як верхню межу за один прийом для дорослої людини, дану дозу можна вводити від одного до шести разів на день в залежності від симптомів пацієнта, спільно або роздільно з визначеними інтервалами часу. У випадку перорального введення можна вводити 0,01мг (переважно, 0,05мг) як нижню межу і 100мг (переважно, 50мг) як верхню межу за один прийом для дорослої людини, дану дозу можна вводити від одного до шести разів на день в залежності від симптомів пацієнта, спільно або роздільно з визначеними інтервалами часу. Наприклад, співвідношення доз сполуки (А) і сполуки (В) може варіювати від 1:10000 до 10000:1 за масою, переважно, воно може варіювати від 1:1000 до

1000:1, і, більш переважно, воно може варіювати від 1:100 до 100:1.

Якщо лікарський засіб за даним винаходом використовують для профілактики і/або лікування артеріосклерозу, як правило, бажано, щоб концентрація сполуки (А) і сполуки (В) після введення приблизно відповідала нижній межі або була б нижча нижньої межі концентрації сполуки (А) або сполуки (В) при роздільному введенні.

Якщо лікарський засіб за даним винаходом використовують для профілактики і/або лікування гіпертензії, доза, що призначається, антагоніста рецептора ангіотензину II може бути нижче дози антагоніста рецептора ангіотензину II, що використовується як окремий гіпотензивний засіб, що є його основним застосуванням, причому доза антагоніста рецептора ангіотензину II може бути сильно зменшена, оскільки внаслідок спільного введення антагоніста рецептора ангіотензину II і блокатора кальцієвих каналів досягається чудовий антигіпертензивний ефект.

#### Приклади

Далі даний винахід детально описується за допомогою прикладів і прикладів тестування, наведених нижче, однак об'єм даного винаходу не обмежується даними прикладами. У прикладах тестування "олмезартан медоксоміл" називають просто "олмезартан".

Приклад тестування 1: Інгібіторна дія відносно артеріосклерозу

#### (А) Матеріали і методи

(1) Модель uszkodження судини, індукованого манжетой

Використовують мишей C57BL6 віком 10 тижнів. У даному дослідженні також використовують мишей, у яких видалений ген рецептора AT1a (AT1aKO). Запальне uszkodження судини у мишей викликають, вільно розташовуючи навколо стегнової артерії поліетиленову трубку, яку зрізають вздовж, щоб відкрити її. Проводять наведені нижче обстеження uszkodженої артерії. Придатність даної моделі uszkodження судин для аналізу реструктурування судин була описана раніше [Physiol.Genomics., 2, pp.13-30, 2000; Circulation, 104, pp.2716-2721, 2001; Circulation, 106, pp.847-853, 2002].

(2) Утворення неоінтими у кровоносних судинах і синтез ДНК

Через 14 днів після вміщення манжети готують препарат частини uszkodженої артерії у парафіні, проводять забарвлювання еластичних волокон за Ван Гізоном, і площу поперечного перерізу неоінтими і середньої оболонки кровоносних судин аналізують за допомогою програмного забезпечення для візуального аналізу. Для кількісного визначення синтезу ДНК бромдезоксидурин (BrdU) вводять мишам через 7 днів після вміщення манжети і визначають показник BrdU, який розраховують за включенням BrdU в ядро клітин.

(3) Олмезартан, блокатор рецептора AT1, вводять внутрішньочеревинно мишам дикого типу за допомогою осмотичного міні-насосу, і дозозалежний ефект олмезартану досліджують за способом, описаним у пункті (2). Пероральне

введення азелнідипіну мишам дикого типу починають після вміщення манжети, і дозозалежний ефект азелнідипіну досліджують за способом, описаним у пункті (2).

(4) Мишам дикого типу вводять одночасно олмезартан і азелнідипін, і результат спільного введення олмезартану і азелнідипіну порівнюють з результатом окремого введення олмезартану або азелнідипіну за способом, описаним у пункті (2). Дію олмезартану і азелнідипіну досліджують при ефективних дозах олмезартану або азелнідипіну, що вводяться роздільно, і при дозах, недостатніх для того, щоб викликати значимий результат від роздільного введення олмезартану або азелнідипіну, так, щоб визначити синергічну дію двох даних речовин.

(5) Використовуючи культуру гладком'язових клітин судин щурів, досліджують вплив спільного введення олмезартану і азелнідипіну на синтез ДНК після стимуляції ангіотензином II (за включенням [<sup>3</sup>H]-тимідину).

#### (В) Результати

(1) У мишей дикого типу з моделлю uszkodження судини, індукованого манжетой, у гладком'язових клітинах судин збільшується синтез ДНК і потенціюється утворення неоінтими. Дані зміни інгібуються азелнідипіном дозозалежним чином в інтервалі доз від 0,1 до 1,0 мг/кг/день, при відсутності впливу на кровоносний тиск (Фіг.1 і Фіг.2). Крім того, олмезартан надає подібний дозозалежний інгібіторний ефект в інтервалі доз від 0,5 до 3,0 мг/кг/день, не впливаючи при цьому на кровоносний тиск (Фіг.3 і Фіг.4). Якщо 0,1 мг/кг/день азелнідипіну і 0,5 мг/кг/день олмезартану (у вказаних дозах обидві речовини не викликають яких-небудь значних ефектів) вводять одночасно, збільшення синтезу ДНК у гладком'язових клітинах судин і потенціювання утворення неоінтими у кровоносних судинах значно придушується (Фіг.5 і Фіг.6). Дані результати, одержані in vivo, виразно демонструють, що при спільному введенні азелнідипіну і олмезартану діють синергічно, інгібують проліферацію гладком'язових клітин судин і зменшують реструктурування судин.

(2) Описану вище синергічну дію азелнідипіну і олмезартану досліджують in vitro. Як показано на Фіг.7, збільшення синтезу ДНК у культурі гладком'язових клітин судин щурів після стимуляції ангіотензином II придушується введенням азелнідипіну в залежності від його концентрації. Якщо низькі дози азелнідипіну і олмезартану при роздільному введенні недостатні для того, щоб викликати який-небудь ефект, то при спільному введенні вони значно придушують синтез ДНК у культурі гладком'язових клітин судин щурів (Фіг.8).

Приклад тестування 2: Антигіпертензивна активність

56 щурів зі спонтанною гіпертензією (SHR, вид SPF, виробник: Hoshino Laboratory Animals) віком 20 тижнів піддають хірургічній операції, щоб імплантувати датчик, який реєструє тиск крові. Після завершення відновлення після хірургічної операції реєструють тиск крові у щурів, починаючи з віку 24 тижні. Протягом 7 наступних днів (один

раз на день) перорально вводять 0,5% розчин карбоксиметилцелюлози натрію (СМС-Na) (2мл/кг) за допомогою дозуючої канюлі. Тварин ділять на 7 груп (8 щурів у групі) з однорідним тиском крові у кожній групі в залежності від тиску крові на 5-й і 6-й день після початку його реєстрації (призначення кожної групи ілюструється у таблиці 1). Потім, починаючи з віку 25 тижнів і протягом наступних 14 днів (один раз на день) вводять або 0,5% розчин СМС-Na (2 мл/кг: контрольна група), або лікарський засіб, що тестується, суспендований у 0,5% розчині СМС-Na (2мл/кг), і реєструють зміну кровососного тиску. Зміни кровососного тиску у 6-й і 7-й групі наведені у таблиці 2. (Дані у таблиці представлені у вигляді середнього значення  $\pm$ S.D.). У тварин у групі зі спільним введенням олмезартану і азелнідипіну спостерігається чудовий антигіпертензивний ефект.

Група 1

Група 2

Група 3

Група 4

Група 5

Група 6

Група 7

Контрольна група (0,5% розчин СМС-Na)  
Олмезартан медоксоміл (0,2 мг/кг)

Олмезартан медоксоміл (0,2 мг/кг)

Олмезартан медоксоміл (0,2 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

Азелнідипін (2,0 мг/кг)

MICE, Model MK-2000, Muromachi Kikai Co., Ltd.] через 21-24 год. після введення лікарського засобу на 23-й тиждень. Результати наведені у таблиці 3 (дані у таблиці представлені у вигляді середнього значення  $\pm$  S.E.).

Група
Контрольна група
Група введення олмезартан медоксомілу
Група введення азелнідипіну
Група спільного введення олмезартан медоксомілу і азелнідипіну

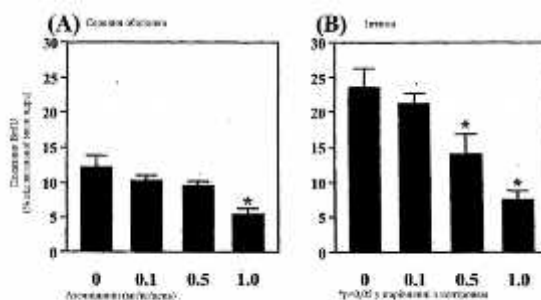
Як показують наведені вище результати, чудові гіпотензивні ефекти ( $p=0,0063$ ; тест множинного порівняння Даннета) спостерігаються у групі спільного введення олмезартан медоксомілу і азелнідипіну у дозах, які при роздільному введенні препаратів не викликають яких-небудь значимих ефектів, причому олмезартан медоксоміл і азелнідипін при спільному введенні надають синергічну дію ( $p=0,0065$ ; двофакторний дисперсійний аналіз).

Таблетки (комбінований лікарський засіб)
Олмезартан медоксоміл (1,0 мг/кг)
Азелнідипін (2,0 мг/кг)
Лактоза
Крокмал
Магнію стеарат

Порошки, що входять до складу згаданого вище рецепту, змішують і таблетують за допомогою таблеткової машини, одержуючи таблетки, кожна з яких містить 350мг композиції. За необхідності таблетки можна покрити покриттям.

Речовина що тестується	n	Тиск крові (мм рт.ст.)			
		1-й день	2-й день	3-й день	4-й день
Контроль	8	169,2 $\pm$ 23,8	167,0 $\pm$ 20,8	170,4 $\pm$ 21,1	175,0 $\pm$ 21,2
Група 6	8	150,3 $\pm$ 11,7	144,5 $\pm$ 9,8	147,2 $\pm$ 10,1	145,9 $\pm$ 8,8
Група 7	8	124,2 $\pm$ 13,2	122,3 $\pm$		

Приклад тестування 3: Антигіпертензивна дія  
Самців мишей у віці 12 тижнів з видаленим геном аполіпопротеїну Е (АроЕ) ділять на 4 групи (по 15 мишей у групі): контрольна група (група введення 0,5% розчину карбоксиметилцелюлози (СМС)), група введення олмезартан медоксомілу (3мг/кг), група введення азелнідипіну (3мг/кг) і група введення олмезартан медоксомілу (3мг/кг) плюс азелнідипіну (3мг/кг). Тваринам перорально вводять речовину або середовище, що тестується, (0,5% розчин СМС) протягом наступних 24 тижнів. Після початку введення речовини, що тестується, (вік 12 тижнів) всім мишам у всіх групах дають їжу з високим вмістом жирів (0,15% холестерину і 15% несолоного масла). Систолічний тиск крові у всіх мишей вимірюють за допомогою монітора для спостереження за кровососним тиском без попереднього обігріву [BP MONITOR FOR RATS &



Фіг. 1

