

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
АРТЕРИОСКЛЕРОЗА И ГИПЕРТЕНЗИИ**

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству для профилактики и/или лечения артериосклероза. Кроме того, настоящее изобретение относится к лекарственному средству для профилактики и/или медицинского лечения таких заболеваний, как гипертензия, заболевания сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия (включая внезапную смерть), сердечная недостаточность или гипертрофия сердца), заболевания почек (диабетическая нефропатия, гломерулонефрит или нефросклероз) или цереброваскулярные заболевания (церебральный инфаркт или внутримозговое кровоизлияние).

Предшествующий уровень техники

В настоящее время для профилактики и лечения гипертензии в клинике широко используются блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы. Известны разные типы блокаторов кальциевых каналов, среди которых производные 1,4-дигидропиридина, такие как амлодипин, бенидипин, нитрендипин, манидипин, никардипин, нифедипин, низолдипин, цилнидипин, лерканидипин, нигулдипин, нимодипин, аранидипин, эфонидипин, барнидипин, фелодипин, нилвадипин, азелнидипин и т.п., которые представляют собой блокаторы кальциевых каналов продолжительного действия и широко используются в клинике как антигипертензивные средства первого выбора. Далее, клиническое применение антагонистов рецептора ангиотензина II в качестве ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы растет все больше и больше, поскольку, во-первых, антагонисты рецептора ангиотензина II не имеют побочных эффектов, таких как кашель, которые являются причиной осложнений, вызываемых ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), и, во-вторых, они оказывают защитное действие на сердечно-сосудистую и почечную системы. Однако во многих случаях кровеносное давление пациентов, страдающих от гипертензии, нельзя полностью

контролировать только одним видом данных лекарственных средств.

Поскольку блокаторы кальциевых каналов, кроме расширения кровеносных сосудов, оказывают натрийуретическое действие, их также можно эффективно использовать при гипертензии, вызываемой удерживанием жидкости (ренин-независимой гипертензии). С другой стороны, антагонисты рецептора ангиотензина II особенно эффективны против ренин-зависимой гипертензии и, кроме того, они оказывают превосходное защитное действие на некоторые органы. Следовательно, можно ожидать, что совместное введение блокатора кальциевых каналов и антагониста рецептора ангиотензина II будет оказывать стабильное и значимое антигипертензивное действие независимо от причины гипертензии.

Было предложено много сочетаний лекарственных средств, включающих в себя блокатор кальциевых каналов и антагонист рецептора ангиотензина II (например, Международная публикация номер 01/15674 в Официальном Бюллетене, Международная публикация номер 01/78699 в Официальном Бюллетене, Международная публикация номер 02/43807 в Официальном Бюллетене, Международная публикация номер 01/76632 в Официальном Бюллетене, Международная публикация номер 01/74390 в Официальном Бюллетене, патентная публикация Японии (Kohyo) номер 2002-524408, Международная публикация номер 92/10097 в Официальном Бюллетене, патентная публикация Японии (Kokoku) номер Hei 7-035372, описание патентной заявки Великобритании, публикационный номер 2268743, патентная публикация Японии (Kokai) номер Hei 6-56789, патентная публикация Японии (Kokai) номер Hei 5-155867, описание патентной заявки США, публикационный номер 2001/0004640, описание USP 6204281, патент Японии номер 3057471, патент Японии номер 2930252, патентная публикация Японии (Kohyo) номер 2002-507213, патентная публикация Японии (Kohyo) номер 2001-513498, патентная публикация Японии (Kohyo) номер 2000-508632, патентная публикация Японии (Kokoku) номер Hei 7-91299, патентная публикация Японии (Kokoku) номер Hei 7-14939, патентная публикация Японии (Kokai) номер Hei 6-65207, патентная

публикация Японии (Kokai) номер Hei 5-213894, патентная публикация Японии (Kohyo) номер 2002-518417, патентная публикация Японии (Kohyo) номер 2002-506010 и патентная публикация Японии (Kohyo) номер 2001-522872), в некоторых из приведенных выше публикаций также было раскрыто, что оптимальный антигипертензивный эффект достигается при совместном введении специфического блокатора кальциевых каналов и специфического антагониста рецептора ангиотензина II. Однако неизвестно, какие эффекты могут быть достигнуты при совместном введении специфического антагониста рецептора ангиотензина II и специфического блокатора кальциевых каналов по настоящему изобретению.

С другой стороны, патологические изменения на ранних стадиях артериосклероза характеризуются аномальным утолщением средних артерий или крупных артерий, а также повреждением эндотелия, миграцией гладкомышечных клеток сосудов (VSMC) в интиму кровеносных сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, накоплением липидов в клетках (пенистые клетки) и т.п. Кроме того, известно, что в условиях гипертензии, связанной с развитием артериосклероза, цитоархитектоника сосудов изменяется в ответ на изменение степени нагрузки на сосуды и происходит реструктурирование сосудов. Реструктурирование сосудов означает, что происходят структурные изменения сосудов, вызванные гемодинамическими изменениями, такими, как изменения потока крови и тонуса стенок кровеносных сосудов. Предположительно, вазоактивные соединения участвуют в процессах развития наряду с такими веществами, как факторы роста и цитокины. Например, известно, что ангиотензин II способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (Medical Clinics of Japan, Vol. 21, 1924, 1995) и реструктурированию сосудов (Journal of Clinical and Experimental Medicine (IGAKU NO AYUMI), Vol. 193, 361, 2000).

Однако детальные механизмы развития артериосклероза от патогенеза до поздней стадии заболевания выяснены недостаточно. Кроме того, детальные механизмы реструктурирования сосудов тоже неизвестны. Хотя существует несколько сообщений, описывающих

взаимосвязь между антагонистами рецептора ангиотензина II и реструктурированием сосудов (Circulation, 104, 2716, 2001), роль блокаторов кальциевых каналов в патологических изменениях при атеросклерозе и повреждении сосудов, а также механизмы этих процессов малоизвестны. Более того, профилактические и терапевтические эффекты совместного введения блокатора кальциевых каналов и антагониста рецептора ангиотензина II в отношении атеросклероза, не описаны. В особенности существует крайне мало сведений по действию блокаторов кальциевых каналов на ренин-ангиотензиновую систему и по синергическим эффектам блокатора кальциевых каналов и антагониста рецептора ангиотензина II, несмотря на то, что они имеют большое значение в терапевтических аспектах атеросклероза.

Далее, поскольку чрескожное вмешательство на коронарных сосудах (PCI), в том числе чрескожная транскатетерная коронарная ангиопластика (PTCA) и имплантация стента, имеет низкую инвазивность, они занимают центральное положение в существующих в настоящее время терапевтических стратегиях, направленных против ишемических заболеваний сердца. Однако большой проблемой является рестеноз, возникающий через несколько месяцев после хирургической операции у 30-45% пациентов, подвергавшихся указанным хирургическим процедурам. Что касается механизма возникновения рестеноза после PCI, считается, что важную роль играет уменьшение диаметров сосудов в поздний период после PCI (то есть, реструктурирование), наряду с гиперплазией и гипертрофией неоинтимы, вызываемыми пролиферацией гладкомышечных клеток и накоплением внеклеточного матрикса, который продуцируется гладкомышечными клетками (Coronary Intervention, Vol. 1, 12; Medical Clinics of Japan, Vol. 21, 1924, 1995). В свете вышесказанного, существует потребность в разработке новых лекарственных средств, которые позволяют эффективно предотвращать рестеноз сосудов после PCI. Тем не менее, до последнего времени не было разработано лекарственных средств, обладающих высокой эффективностью.

Сущность изобретения

Предметом настоящего изобретения является получение

лекарственных средств для профилактики и/или лечения артериосклероза. Более конкретно, предметом настоящего изобретения является получение лекарственных средств для предотвращения или ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и образования неоинтимы в кровеносных сосудах. Далее, другим предметом настоящего изобретения является получение лекарственных средств, которые эффективно ингибируют реструктурирование сосудов и предотвращают развитие артериосклероза, а также рестеноза сосудов после РСІ.

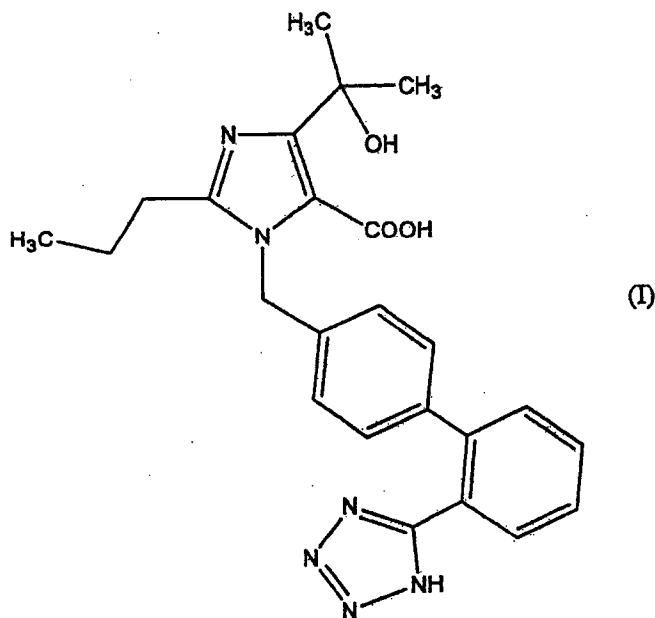
Кроме того, другим предметом настоящего изобретения является получение лекарственных средств для профилактики или лечения гипертензии или заболеваний, вызываемых гипертензией. Более конкретно, предметом настоящего изобретения является получение лекарственных средств для профилактики и/или медицинского лечения гипертензии, заболеваний сердца [стенокардии, инфаркта миокарда, аритмии (в том числе внезапной смерти), сердечной недостаточности или гипертрофии сердца], заболеваний почек (диабетической нефропатии, гломерулонефрита или нефросклероза) или цереброваскулярных заболеваний (церебрального инфаркта или внутримозгового кровоизлияния) (в особенности, лекарственных средств для профилактики или лечения гипертензии).

Авторы настоящего изобретения тщательно изучили описанные выше вопросы и обнаружили, что совместное введение специфического блокатора кальциевых каналов и специфического антагониста рецептора ангиотензина II эффективно предотвращает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также образование неоинтимы в кровеносных сосудах, и что ингибирующее действие в результате совместного введения двух видов агентов носит синергический характер, также обнаружено, что ингибиторное действие достоверно проявляется при более низких дозах, чем в случае раздельного введения препаратов. Более того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что совместное введение, как описано выше, в значительной степени предотвращает реструктурирование сосудов, и что данное лекарственное средство эффективно ингибирует рестеноз после РСІ.

Далее, авторы настоящего изобретения обнаружили, что совместное введение специфического блокатора кальциевых каналов и специфического антагониста рецептора ангиотензина II, как описано выше, позволяет достичь превосходного антигипертензивного эффекта. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что заявляемое лекарственное средство является очень эффективным для профилактики и/или лечения таких заболеваний, как гипертензия, заболевания сердца [стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия (в том числе внезапная смерть), сердечная недостаточность или гипертрофия сердца], заболевания почек (диабетическая нефропатия, гломерулонефрит или нефросклероз) или цереброваскулярные заболевания (церебральный инфаркт или внутримозговое кровоизлияние). Таким образом, описанные выше сведения составляют сущность настоящего изобретения.

Настоящее изобретение предлагает лекарственное средство для профилактики и/или лечения атеросклероза, включающее композицию, содержащую в качестве активных ингредиентов:

(А) антагонист рецептора ангиотензина II, выбранный из группы, состоящей из соединения общей формулы (I),



его фармацевтически приемлемых сложных эфиров и фармацевтически приемлемых солей; и

(В) блокатор кальциевых каналов, выбранный из группы, состоящей из производных 1,4-дигидропиридина и их

фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к лекарственному средству для ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, содержащему в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В); лекарственное средство для ингибирования образования неоинтимы в кровеносных сосудах, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В); и лекарственное средство для ингибирования реструктурирования сосудов, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В). Данные лекарственные средства можно использовать, например, в качестве средств для профилактики рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных сосудах. С этих позиций, настоящее изобретение включает лекарственное средство для профилактики рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных сосудах, содержащее соединение (А) и соединение (В).

Кроме того, настоящее изобретение включает лекарственное средство для профилактики и/или лечения гипертензии или заболеваний, вызываемых гипертензией, содержащее в качестве активных ингредиентов следующие соединения:

(А) антагонист рецептора ангиотензина II, выбранный из группы, состоящей из соединения формулы (I), описанного выше, его фармацевтически приемлемых сложных эфиров и его фармацевтически приемлемых солей; и

(В) блокатор кальциевых каналов, выбранный из группы, состоящей из производных 1,4-дигидропиридина и его фармацевтически приемлемых солей; и

лекарственное средство для профилактики и/или лечения таких заболеваний, как заболевания сердца [стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия (в том числе внезапная смерть), сердечная недостаточность, гипертрофия сердца и т.п.], заболевания почек (диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, нефросклероз и т.п.), или цереброваскулярные заболевания (церебральный инфаркт, внутримозговое кровоизлияние и т.п.), содержащее следующие соединения в качестве активных ингредиентов:

(А) антагонист рецептора ангиотензина II, выбранный из

группы, состоящей из соединения формулы (I), описанного выше, его фармацевтически приемлемых сложных эфиров и его фармацевтически приемлемых солей; и

(B) блокатор кальциевых каналов, выбранный из группы, состоящей из производных 1,4-дигидропиридина и его фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с предпочтительным воплощением данного изобретения, описанное выше лекарственное средство представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных ингредиентов соединение (A) и соединение (B). Указанная фармацевтическая композиция может содержать один или несколько наполнителей. В соответствии с другим предпочтительным воплощением данного изобретения, представлено описанное выше лекарственное средство с одновременным или раздельным, через определенные интервалы времени, введением соединения (A) и соединения (B).

Далее, в соответствии с более предпочтительным воплощением данного изобретения, описанное выше лекарственное средство представлено в виде фармацевтической композиции, содержащей антагонист рецептора ангиотензина II и блокатор кальциевых каналов, где указанный антагонист рецептора ангиотензина II представляет собой (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-пропил-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]имидазол-5-карбоксилат (далее в некоторых разделах настоящего описания упоминается как "олмезартан медоксомил"), а указанный блокатор кальциевых каналов представляет собой любое соединение, выбранное из группы блокаторов кальциевых каналов, включающей в себя (±)-2-амино-1,4-дигидро-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоксилат-3-(1-дифенилметилазетидин-3-ила) 5-изопропиловый эфир (далее в некоторых разделах настоящего описания упоминается как "азелнидипин"); амлодипин, бенидипин, нитрендипин, манидипин, никардипин, нифедипин, низолдипин, цилнидипин, лерканидипин, нигулдипин, нимодипин, аранидипин, эфонидипин, барнидипин, фелодипин и нилвадипин; причем предпочтительным блокатором

кальциевых каналов является азелнидипин.

В другом аспекте настоящее изобретение касается применения антагониста рецептора ангиотензина II, выбранного из группы, состоящей из описанного выше соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых сложных эфиров и его фармацевтически приемлемых солей, для производства описанного выше лекарственного средства; и применение блокатора кальциевых каналов, выбранного из группы, состоящей из производных 1,4-дигидропиридина и их фармацевтически приемлемых солей, для производства описанного выше лекарственного средства.

Далее, настоящее изобретение включает способы профилактики и/или лечения артериосклероза, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (A) и указанного соединения (B) млекопитающим, в том числе человеку; способы ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (A) и указанного соединения (B) млекопитающим, в том числе человеку; способы ингибирования образования неоинтимы кровеносных сосудов, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (A) и указанного соединения (B) млекопитающим, в том числе человеку; способы ингибирования реструктурирования сосудов, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (A) и указанного соединения (B) млекопитающим, в том числе человеку; и способы ингибирования рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных сосудах, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (A) и указанного соединения (B) млекопитающим, в том числе человеку. Предпочтительно в настоящем изобретении эффективная доза каждой композиции, содержащей соединение (A) и соединение (B), приблизительно равна нижнему пределу или ниже нижнего предела эффективной дозы вводимого отдельно соединения (A) или соединения (B).

Кроме того, настоящее изобретение включает способы профилактики и/или лечения гипертензии или заболеваний, вызываемых гипертензией, включающие введение любым способом

эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения гипертензии, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения заболеваний сердца, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения стенокардии, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения инфаркта миокарда, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения аритмии, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики внезапной смерти, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения сердечной недостаточности, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения гипертрофии сердца, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения заболеваний почек, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения диабетической нефропатии, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения гломерулонефрита, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и

указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения нефросклероза, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения цереброваскулярных заболеваний, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; способы профилактики или лечения церебрального инфаркта, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку; и/или способы профилактики или лечения внутримозгового кровоизлияния, включающие введение любым способом эффективных доз указанного соединения (А) и указанного соединения (В) млекопитающим, в том числе человеку.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведены результаты ингибирования синтеза ДНК в гладкомышечных клетках сосудов под действием блокатора кальциевых каналов, азелнидипина, доза которого варьирует от 0,1 до 1,0 мг/кг/день.

На фиг. 2 приведены результаты ингибирования образования неоинтимы в кровеносных сосудах под действием блокатора кальциевых каналов, азелнидипина, доза которого варьирует от 0,1 до 1,0 мг/кг/день.

На фиг. 3 приведены результаты ингибирования синтеза ДНК в гладкомышечных клетках сосудов под действием антагониста рецептора ангиотензина II, олмесартана, доза которого варьирует от 0,5 до 3,0 мг/кг/день.

На фиг. 4 приведены результаты ингибирования образования неоинтимы в кровеносных сосудах под действием антагониста рецептора ангиотензина II, олмесартана, доза которого варьирует от 0,5 до 3,0 мг/кг/день.

На фиг. 5 приведены результаты ингибирования синтеза ДНК в гладкомышечных клетках сосудов после одновременного введения азелнидипина и олмесартана в дозах 0,1 мг/кг/день и 0,5 мг/кг/день, соответственно (в этих дозах они не вызывают

сколько-нибудь значимых эффектов при раздельном введении).

На фиг. 6 приведены результаты ингибирования образования неоинтимы в кровеносных сосудах после совместного введения азелнидипина и олмесартана в дозах 0,1 мг/кг/день и 0,5 мг/кг/день, соответственно (в этих дозах они не вызывают сколько-нибудь значимых эффектов при раздельном введении).

На фиг. 7 приведены результаты ингибирования потенцирования синтеза ДНК в культурах гладкомышечных клеток сосудов крыс после стимуляции рецепторов ангиотензина II под действием азелнидипина в зависимости от концентрации.

На фиг. 8 приведены результаты значительного ингибирования синтеза ДНК в культурах гладкомышечных клеток сосудов после совместного введения азелнидипина и олмесартана в низких концентрациях, при которых они не вызывают сколько-нибудь значимых эффектов в случае раздельного введения.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Лекарственные средства согласно настоящему изобретению характеризуются тем, что они содержат в качестве активных ингредиентов: (А) антагонист рецептора ангиотензина II, выбранный из группы, состоящей из описанного выше соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых сложных эфиров и его фармацевтически приемлемых солей; и (В) блокатор кальциевых каналов, выбранный из группы, состоящей из производных 1,4-дигидропиридина и их фармацевтически приемлемых солей.

Описанное выше соединение формулы (I), [4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-пропил-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил) бифенил-4-ил]метил]имидазол-5-карбоновая кислота] является известным соединением, например, его можно легко получить по способам, описанным в патентной публикации Японии (Kokai) номер Hei 5-78328 (USP 5616599 описание), и т.п. Фармацевтически приемлемые соли описанного выше соединения формулы (I) особо не ограничиваются и могут быть выбраны рядовым специалистом в данной области. Примеры фармацевтически приемлемых солей описанного выше соединения формулы (I) включают, например, соли щелочных металлов, такие, как натриевая соль, калиевая соль или

литиевая соль; соли щелочноземельных металлов, такие, как кальциевая соль или магниевая соль; соли таких металлов, как алюминий, железо, цинк, медь, никель или кобальт; соли аминов, такие как соль аммония, соль трет-октиламина, соль дибензиламина, соль морфолина, соль глюкозамина, соль алкилового эфира фенилглицина, соль этилендиамина, соль N-метилглюкамина, соль гуанидина, соль диэтиламина, соль триэтиламина, соль дициклогексиламина, соль N,N'-дибензилэтилендиамина, соль хлорпрокаина, соль прокаина, соль диэтаноланамина, соль N-бензилфенэтиламина, соль пиперазина, соль тетраметиламмония или соль трис(гидроксиметил)аминометана, но не ограничиваются ими. Предпочтительно использовать соли щелочных металлов, особенно предпочтительно - соль натрия.

Фармацевтически приемлемые эфиры соединения формулы (I) включают соединения формулы (I) с этерифицированной карбоксильной группой. Фармацевтически приемлемые эфиры особо не ограничиваются и могут быть выбраны рядовым специалистом в данной области. Предпочтительно, чтобы выбранные эфиры могли расщепляться под действием биологических процессов, таких, как гидролиз *in vivo*. Группа, образующая упомянутые эфиры (группа, обозначаемая R, если эфиры, в состав которых она входит, обозначаются -COOR), может представлять собой, например, группу C₁-C₄алкоксиC₁-C₄алкил, такую, как метоксиэтил, 1-этоксиэтил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-(изопропокси)этил, 2-метоксиэтил, 2-этоксиэтил, 1,1-диметил-1-метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, изопропоксиметил, бутоксиметил или трет-бутоксиметил; C₁-C₄ алкоксилированную группу C₁-C₄алкоксиC₁-C₄алкил, такую, как 2-метоксиэтоксиметил; группу C₆-C₁₀арилоксиC₁-C₄алкил, такую, как феноксиметил; галогенированную группу C₁-C₄алкоксиC₁-C₄алкил, такую, как 2,2,2-трихлорэтоксиметил или бис(2-хлорэтокси)метил; группу C₁-C₄алкоксикарбонилC₁-C₄алкил, такую, как метоксикарбонилметил; группу цианоC₁-C₄алкил, такую, как цианометил или 2-цианоэтил; группу C₁-C₄алкилтиометил, такую, как метилтиометил или этилтиометил; группу C₆-C₁₀арилтиометил, такую, как фенилтиометил или нафтилтиометил; группу C₁-C₄алкилсульфонилC₁-

C_4 (низший алкил), которая может быть необязательно замещена атомом (атомами) галогена, такую, как 2-метансульфонилэтил или 2-трифторметансульфонилэтил; группу C_6-C_{10} арилсульфонил C_1-C_4 алкил, такую, как 2-бензолсульфонилэтил или 2-толуолсульфонилэтил; группу C_1-C_7 (алифатический ацилокси) C_1-C_4 алкил, такую, как формилоксиметил, ацетоксиметил, пропионилксиметил, бутирилксиметил, пивалоилксиметил, валероилксиметил, изовалероилксиметил, гексаноилксиметил, 1-формилоксиэтил, 1-ацетоксиэтил, 1-пропионилоксиэтил, 1-бутирилоксиэтил, 1-пивалоилоксиэтил, 1-валероилоксиэтил, 1-изовалероилоксиэтил, 1-гексаноилоксиэтил, 2-формилоксиэтил, 2-ацетоксиэтил, 2-пропионилоксиэтил, 2-бутирилоксиэтил, 2-пивалоилоксиэтил, 2-валероилоксиэтил, 2-изовалероилоксиэтил, 2-гексаноилоксиэтил, 1-формилоксипропил, 1-ацетоксипропил, 1-пропионилоксипропил, 1-бутирилоксипропил, 1-пивалоилоксипропил, 1-валероилоксипропил, 1-изовалероилоксипропил, 1-гексаноилоксипропил, 1-ацетоксибутил, 1-пропионилоксибутил, 1-бутирилоксибутил, 1-пивалоилоксибутил, 1-ацетоксипентил, 1-пропионилоксипентил, 1-бутирилоксипентил, 1-пивалоилоксипентил или 1-пивалоилксигексил; группу C_5-C_6 циклоалкилкарбонилокси C_1-C_4 алкил, такую, как циклопентилкарбонилксиметил, циклогексилкарбонилксиметил, 1-циклопентилкарбонилоксиэтил, 1-циклогексилкарбонилоксиэтил, 1-циклопентилкарбонилоксипропил, 1-циклогексилкарбонилоксипропил, 1-циклопентилкарбонилоксибутил или 1-циклогексилкарбонилоксибутил; группу C_6-C_{10} арилкарбонилокси C_1-C_4 алкил, такую, как бензоилксиметил; группу C_1-C_6 алкоксикарбонилокси C_1-C_4 алкил, такую, как метоксикарбонилксиметил, 1-(метоксикарбонилокси)этил, 1-(метоксикарбонилокси)пропил, 1-(метоксикарбонилокси)бутил, 1-(метоксикарбонилокси)пентил, 1-(метоксикарбонилокси)гексил, этоксикарбонилксиметил, 1-(этоксикарбонилокси)этил, 1-(этоксикарбонилокси)пропил, 1-(этоксикарбонилокси)бутил, 1-(этоксикарбонилокси)пентил, 1-(этоксикарбонилокси)гексил, пропоксикарбонилксиметил, 1-(пропоксикарбонилокси)этил, 1-(пропоксикарбонилокси)пропил, 1-(пропоксикарбонилокси)бутил,

изопропоксикарбонил оксиметил, 1-(изопропоксикарбонил окси)этил,
 1-(изопропоксикарбонил окси)бутил, бутоксикарбонил оксиметил,
 1-(бутоксикарбонил окси)этил, 1-(бутоксикарбонил окси)пропил,
 1-(бутоксикарбонил окси)бутил, изобутоксикарбонил оксиметил,
 1-(изобутоксикарбонил окси)этил,
 1-(изобутоксикарбонил окси)пропил,
 1-(изобутоксикарбонил окси)бутил, трет-бутоксикарбонил оксиметил,
 1-(трет-бутоксикарбонил окси)этил, пентилоксикарбонил оксиметил,
 1-(пентилоксикарбонил окси)этил,
 1-(пентилоксикарбонил окси)пропил, гексилоксикарбонил оксиметил,
 1-(гексилоксикарбонил окси)этил или
 1-(гексилоксикарбонил окси)пропил; группу C₅-
 C₆циклоалкилоксикарбонил окси C₁-C₄алкил, такую, как
 циклопентилоксикарбонил оксиметил,
 1-(циклопентилоксикарбонил окси)этил,
 1-(циклопентилоксикарбонил окси)пропил,
 1-(циклопентилоксикарбонил окси)бутил,
 циклогексилоксикарбонил оксиметил,
 1-(циклогексилоксикарбонил окси)этил,
 1-(циклогексилоксикарбонил окси)пропил или
 1-(циклогексилоксикарбонил окси)бутил; группу [5-(C₁-C₄алкил)-2-
 оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метил, такую, как (5-метил-2-оксо-1,3-
 диоксолен-4-ил)метил, (5-этил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил,
 (5-пропил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил, (5-изопропил-2-оксо-
 1,3-диоксолен-4-ил)метил или (5-бутил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-
 ил)метил; группу [5-(фенил, который может быть необязательно
 замещен C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкокси или атомом (атомами)
 галогена)-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метил, такую, как (5-фенил-
 2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил, [5-(4-метилфенил)-2-оксо-1,3-
 диоксолен-4-ил]метил, [5-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,3-диоксолен-
 4-ил]метил, [5-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метил
 или [5-(4-хлорфенил)-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил]метил; или
 фталидильная группа, которая может быть необязательно замещена
 группой (группами) C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкокси, такой, как
 фталидил, диметилфталидил или диметоксифталидил, и
 предпочтительно обозначает группу пивалоилоксиметил, группу

фталидил или группу (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил, и, более предпочтительно, группу (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил.

Если эфиры описанного выше соединения формулы (I) образуют фармацевтически приемлемые соли, данные фармацевтически приемлемые соли могут быть выбраны рядовым специалистом в данной области и особо не ограничиваются. Такие соли могут представлять собой, например, соли галогенводородных кислот, такие, как гидрофторид, гидрохлорид, гидробромид или гидроиодид; нитрат; перхлорат; сульфат; фосфат; соли C₁-C₄алкансульфоновых кислот, которые могут быть необязательно замещены атомом (атомами) галогена, такие, как метансульфонат, трифторметансульфонат или этансульфонат; соли C₆-C₁₀арилсульфоновых кислот, которые могут быть необязательно замещены C₁-C₄алкильной группой (группами), такие, как бензолсульфонат или п-толуолсульфонат; соли C₁-C₆алифатических кислот, такие, как ацетат, малат, фумарат, сукцинат, цитрат, тартрат, оксалат или малеат; или соли аминокислот, такие, как соль глицина, соль лизина, соль аргинина, соль орнитина, соль глутаминовой кислоты или соль аспарагиновой кислоты, предпочтительными являются гидрохлорид, нитрат, сульфат или фосфат, и особенно предпочтительным является гидрохлорид.

Антагонист рецептора ангиотензина II, который используется в качестве соединения (A), предпочтительно представляет собой описанное выше соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемый эфир, более предпочтительно, фармацевтически приемлемый эфир указанного соединения формулы (I) и еще более предпочтительно - пивалоилоксиметилловый эфир, фталидиловый эфир или (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метилловый эфир соединения формулы (I). Наиболее предпочтительно можно использовать (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-пропил-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]имидазол-5-карбоксилат.

В качестве соединения, выбранного из группы, состоящей из описанного выше соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемых сложных эфиров и его фармацевтически приемлемых

солей, также можно использовать их гидраты или сольваты. В случае применения фармацевтически приемлемых эфиров соединения формулы (I), некоторые этерифицированные соединения могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода, однако индивидуальные оптические изомеры по указанным асимметрическим атомам углерода, или стереоизомеры, такие, как диастереомеры, или любые смеси данных стереоизомеров, или рацематы, также можно использовать в качестве соединения (A).

Блокатор кальциевых каналов, включающий производные 1,4-дигидропиридина, который используется в качестве соединения (B), представляет собой соединение, характеризующееся наличием в молекуле 1,4-дигидропиридинового фрагмента, или структурного фрагмента, химически эквивалентного 1,4-дигидропиридиновому фрагменту. Многие лекарственные средства, в том числе производные 1,4-дигидропиридина, предложены в качестве блокаторов кальциевых каналов и в настоящее время используются в клинике, и рядовой специалист в данной области может выбрать любые подходящие соединения, обладающие действием в соответствии с настоящим изобретением. В качестве 1,4-дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов можно использовать, например, азелнидипин, амлодипин, бенидипин, нитрендипин, манидипин, никардипин, нифедипин, низолдипин, цилнидипин, лерканидипин, нигулдипин, нимодипин, аранидипин, эфонидипин, барнидипин, фелодипин или нилвадипин, однако объем настоящего изобретения не ограничивается приведенными примерами блокаторов кальциевых каналов. Кроме того, азелнидипин можно легко получить промышленными способами, описанными в патентной публикации Японии (Kokai) номер Sho 63-253082 (описание USP 4772596) и т.п. Кроме того, амлодипин можно легко получить промышленными способами, описанными в описании USP 4572909 или описании USP 4879303.

Поскольку фармацевтически приемлемые соли производных 1,4-дигидропиридина особо не ограничиваются, специалист в данной области может выбрать любые из них. Фармацевтически приемлемые соли могут представлять собой кислотно-аддитивные или основно-

аддитивные соли. Данные соли могут представлять собой, например, соли щелочных металлов, такие, как натриевая соль, калиевая соль или литиевая соль; соли щелочноземельных металлов, такие, как кальциевая соль или магниевая соль; соли таких металлов, как алюминий, железо, цинк, медь, никель или кобальт; соли аминов, такие, как соль аммония, соль третиоламина, соль дибензиламина, соль морфолина, соль глюкозамина, соль алкилового эфира фенилглицина, соль этилендиамина, соль N-метилглюкамина, соль гуанидина, соль диэтиламина, соль триэтиламина, соль дициклогексиламина, соль N,N'-дибензилэтилендиамина, соль хлорпрокаина, соль прокаина, соль диэтаноламина, соль N-бензилфенэтиламина, соль пиперазина, соль тетраметиламмония или соль трис(гидроксиметил)аминометана; или кислотно-аддитивные соли, например, гидрогалогениды, такие, как гидрофторид, гидрохлорид, гидробромид или гидрохлорид; нитраты; перхлораты; сульфаты; фосфаты; C₁-C₄алкансульфонаты, которые могут быть необязательно замещены атомом (атомами) галогена, такие, как метансульфонат, трифторметансульфонат или этансульфонат; C₆-C₁₀арилсульфонаты, которые могут быть необязательно замещены C₁-C₄алкильной группой (группами), такие, как бензолсульфонат или п-толуолсульфонат; соли C₁-C₆алифатических кислот, такие, как ацетат, малат, фумарат, сукцинат, цитрат, тартрат, оксалат или малеат; или соли аминокислот, такие, как соль глицина, соль лизина, соль аргинина, соль орнитина, соль глутаминовой кислоты или соль аспарагиновой кислоты, однако объем настоящего изобретения не ограничивается описанными выше солями.

В качестве блокатора кальциевых каналов, включающего производные 1,4-дигидропиридина, можно использовать гидраты или сольваты описанных выше соединений и их фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, некоторые блокаторы кальциевых каналов, включающие производные 1,4-дигидропиридина, содержат один или несколько асимметричных атомов углерода в молекуле. В данном случае в качестве соединения (B) также можно использовать индивидуальные оптические изомеры по асимметрическим атомам углерода, или стереоизомеры, такие, как

диастереомеры, или любые смеси стереоизомеров, или рацематы. Предпочтительными соединениями (B) являются ($\pm$)-2-амино-1,4-дигидро-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты 3-(1-дифенилметилазетидин-3-илловый) эфир 5-изопропиловый эфир, (R)-2-амино-1,4-дигидро-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты 3-(1-дифенилметилазетидин-3-илловый) эфир 5-изопропиловый эфир, амлодипинбезилат или амлодипинмалеат.

Как конкретно показано в примерах тестирования настоящего описания, соединение (A) и соединение (B), входящие в состав лекарственного средства по настоящему изобретению, оказывают синергическое действие и ингибируют образование неоинтимы кровеносных сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и посредством этого препятствуют реструктурированию сосудов. Исходя из описанного выше механизма действия, лекарственные средства по настоящему изобретению можно использовать для профилактики рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных сосудах и для профилактики и/или лечения атеросклероза.

Лекарственное средство по настоящему изобретению характеризуется превосходным ингибиторным действием на образование неоинтимы кровеносных сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов вследствие совместного введения соединения (A) и соединения (B) в дозах, соответствующих нижнему пределу или ниже нижнего предела для композиции каждого соединения в случае раздельного введения. В частности, при совместном введении соединение (A) и соединение (B) вводят в низких дозах, при которых они не оказывают никаких эффектов в случае раздельного введения.

Как конкретно показано в примерах тестирования, приведенных в настоящем описании, лекарственное средство по настоящему изобретению более эффективно снижает кровеносное давление благодаря синергическому действию соединения (A) и соединения (B). Исходя из описанного выше действия, лекарственное средство настоящего изобретения можно

использовать для профилактики и/или лечения таких заболеваний, как гипертензия, заболевания сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия (в том числе внезапная смерть), сердечная недостаточность, гипертрофия сердца и т.п.), заболевания почек (диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, нефросклероз и т.п.) или цереброваскулярные заболевания (церебральный инфаркт, внутримозговое кровоизлияние и т.п.), предпочтительно, для лечения. Лекарственное средство по настоящему изобретению, содержащее антагонист рецептора ангиотензина II и блокатор кальциевых каналов, оказывает более эффективное действие при совместном введении антагониста рецептора ангиотензина II и блокатора кальциевых каналов, чем каждое из указанных соединений при раздельном введении.

Лекарственное средство по настоящему изобретению можно получить в виде фармацевтической композиции (так называемого "сочетанного лекарственного средства"), содержащей соединение (A) и соединение (B) в качестве активных ингредиентов. Например, можно смешать активные ингредиенты и получить физически единую композицию. Кроме того, соединение (A) и соединение (B) могут быть в составе отдельных композиций и могут быть предоставлены в виде лекарственного средства, содержащего композиции каждого типа. Последнее лекарственное средство можно использовать в качестве лекарственного средства для введения соединения (A) и соединения (B) одновременно или раздельно с определенными интервалами времени.

Описанное в настоящем изобретении "одновременное" введение соединения (A) и соединения (B) включает приблизительно одновременное введение соединения (A) и соединения (B), а не только введение, четко ограниченное одним моментом времени. Для одновременного введения не существует ограничения по лекарственной форме; например, одну из композиций можно вводить перорально, а вторую можно вводить другим путем. Тем не менее, лекарственное средство по данному изобретению предпочтительно получать в виде одной фармацевтической композиции и вводить оба активных ингредиента одновременно.

Описанное в настоящем изобретении раздельное введение

соединения (А) и соединения (В) "с определенными интервалами времени" означает, что соединение (А) и соединение (В), описанные в настоящем изобретении, вводят независимо, в разное время. При раздельном введении с определенными интервалами времени ограничения по способу введения отсутствуют. Например, вначале можно ввести антагонист рецептора ангиотензина II, а затем, через некоторое время, - блокатор кальциевых каналов, или вначале можно ввести блокатор кальциевых каналов, а затем, через некоторое время, - антагонист рецептора ангиотензина II, причем ограничения по лекарственной форме отсутствуют.

Лекарственное средство по настоящему изобретению получают с помощью известных методов в виде подходящих лекарственных форм, таких, как таблетки, капсулы, гранулы, порошки или сиропы для перорального введения, или препараты для инъекций, или свечи для парентерального введения, с использованием, при необходимости, кроме соединения (А) и соединения (В), которые являются активными ингредиентами, фармацевтически приемлемых и подходящих вспомогательных ингредиентов, таких, как наполнители, смазывающие средства, связующие средства, дезинтегрирующие средства, деэмульгирующие средства, стабилизаторы, вкусоароматические добавки, разбавители и т.п. Поскольку соединение (А) и соединение (В), входящие в состав лекарственного средства по настоящему изобретению, представляют собой соединения, в основном подходящие для перорального введения, предпочтительно, лекарственное средство по настоящему изобретению предназначено для перорального введения.

В качестве "наполнителей" можно использовать, например, органические наполнители, включающие производные сахаров, таких, как лактоза, сахароза, глюкоза, маннит или сорбит; производные крахмалов, таких, как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, α -крахмал или декстрин; производные целлюлозы, такой, как кристаллическая целлюлоза; гуммиарабик; декстран; или пуллулан; и неорганические наполнители, включающие силикатные производные, такие, как легкая безводная кремневая кислота, синтетический силикат алюминия, силикат

кальция или алюминиометасиликат магния; фосфаты, такие, как гидрофосфат кальция; карбонаты, такие, как кальция карбонат; или сульфаты, такие, как сульфат кальция.

В качестве "смазывающих средств" можно использовать, например, стеариновую кислоту; соли стеариновой кислоты с металлами, такие, как стеарат кальция и стеарат магния; тальк; коллоидный оксид кремния; воски, такие, как пчелиный воск и спермацет; борную кислоту; адипиновую кислоту; сульфаты, такие, как сульфат натрия; гликоль; фумаровую кислоту; натрия бензоат; DL-лейцин; лаурилсульфаты, такие, как лаурилсульфат натрия или лаурилсульфат магния; силикаты, такие, как ангидрид кремниевой кислоты и гидрат кремниевой кислоты; или описанные выше производные крахмалов.

В качестве "связующих средств", можно использовать, например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, макрогол, или наполнители, подобные описанным выше.

В качестве "дезинтегрирующих средств" можно использовать, например, производные целлюлозы, такие, как гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, карбоксиметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза кальция или карбоксиметилцеллюлоза натрия с внутримолекулярной поперечной сшивкой; и производные химически модифицированных крахмала/целлюлозы, таких, как карбоксиметилкрахмал или карбоксиметилкрахмал натрия.

В качестве "деэмульгирующих средств" можно использовать, например, коллоидные глины, такие, как бентонит или вигум; гидроксиды металлов, такие, как гидроксид магния или гидроксид алюминия; анионные поверхностно-активные вещества, такие, как лаурилсульфат натрия или стеарат кальция; катионные поверхностно-активные вещества, такие, как хлорид бензалкония; или неионные поверхностно-активные вещества, такие, как алкиловый простой эфир полиоксиэтилена, эфир жирной кислоты и полиоксиэтилensorбитана или эфиры жирных кислот и сахарозы.

В качестве "стабилизирующих средств" можно использовать, например, п-гидроксibenзоатные эфиры такие, как метилпарабен

или пропилпарабен; спирты, такие, как хлорбутанол, бензиловый спирт или фенилэтиловый спирт; хлорид бензалкония; фенолы, такие, как фенол или крезол; тимерозал; дегидроуксусную кислоту; или сорбиновую кислоту.

В качестве "вкусоароматических добавок" можно использовать, например, подсластители, такие, как сахарин натрия или аспартам; подкислители, такие, как лимонная кислота, яблочная кислота или винная кислота; или такие вкусоароматические добавки, как ментоловая, лимонная или апельсиновая.

В качестве "разбавителей" традиционно используют такие разбавители, как, например, лактоза, маннит, глюкоза, сахароза, сульфат кальция, фосфат кальция, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, вода, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, крахмал, поливинилпирролидон, алюмометасиликат магния или смесь указанных соединений.

Подходящие дозы антагониста рецептора ангиотензина II и блокатора кальциевых каналов, являющихся активными ингредиентами, а также соотношение этих доз можно подобрать в зависимости от разных факторов, таких, как активность лекарственных средств, а также симптомы, возраст и масса тела пациентов. Хотя дозировка варьирует в зависимости от симптомов, возраста и т.п., в случае перорального введения можно вводить 0,1 мг (предпочтительно, 0,5 мг) в качестве нижнего предела и 1000 мг (предпочтительно, 500 мг) в качестве верхнего предела в один прием для взрослого человека, эту дозу можно вводить от одного до шести раз в день в зависимости от симптомов пациента, совместно или раздельно с определенными интервалами времени. В случае перорального введения можно вводить 0,01 мг (предпочтительно, 0,05 мг) в качестве нижнего предела и 100 мг (предпочтительно, 50 мг) в качестве верхнего предела в один прием для взрослого человека, эту дозу можно вводить от одного до шести раз в день в зависимости от симптомов пациента, совместно или раздельно с определенными интервалами времени. Например, соотношение доз соединения (А) и соединения (В) может

варьировать от 1:10000 до 10000:1 по массе, предпочтительно, оно может варьировать от 1:1000 до 1000:1, и, более предпочтительно, оно может варьировать от 1:100 до 100:1.

Если лекарственное средство по настоящему изобретению используют для профилактики и/или лечения артериосклероза, как правило, желательно, чтобы концентрация соединения (А) и соединения (В) после введения приблизительно соответствовала нижнему пределу или была бы ниже нижнего предела концентрации соединения (А) или соединения (В) при раздельном введении.

Если лекарственное средство по настоящему изобретению используют для профилактики и/или лечения гипертензии, назначаемая доза антагониста рецептора ангиотензина II может быть ниже дозы антагониста рецептора ангиотензина II, используемого в качестве отдельного гипотензивного средства, что является его основным применением, причем доза антагониста рецептора ангиотензина II может быть сильно уменьшена, поскольку в результате совместного введения антагониста рецептора ангиотензина II и блокатора кальциевых каналов достигается превосходный антигипертензивный эффект.

ПРИМЕРЫ

Далее настоящее изобретение подробно описывается с помощью примеров и примеров тестирования, приведенных ниже, однако объем настоящего изобретения не ограничивается данными примерами. В примерах тестирования "олмезартан медоксомил" называют просто "олмезартан".

Пример тестирования 1: Ингибиторное действие в отношении артериосклероза

(А) Материалы и методы

(1) Модель повреждения сосуда, индуцированного манжетой

Используют мышей C57BL/6 возрастом 10 недель. В данном исследовании также используют мышей, у которых удален ген рецептора AT1a (AT1aKO). Воспалительное повреждение сосуда у мышей вызывают, свободно располагая вокруг бедренной артерии полиэтиленовую трубку, которую зарезают вдоль, чтобы открыть ее. Проводят нижеследующие обследования поврежденной артерии.

Пригодность данной модели повреждения сосудов для анализа реструктурирования сосудов была описана ранее (Physiol. Genomics., 2, pp. 13-30, 2000; Circulation, 104, pp. 2716-2721, 2001; Circulation, 106, pp. 847-853, 2002).

(2) Образование неоинтимы в кровеносных сосудах и синтез ДНК

Через 14 дней после помещения манжеты готовят препарат части поврежденной артерии в парафине, проводят окрашивание эластических волокон по Ван Гизону, и площадь поперечного сечения неоинтимы и средней оболочки кровеносных сосудов анализируют с помощью программного обеспечения для визуального анализа. Для количественного определения синтеза ДНК бромдезоксимуридин (BrdU) вводят мышам через 7 дней после помещения манжеты и определяют показатель BrdU, который рассчитывают по включению BrdU в ядро клеток.

(3) Олмесартан, блокатор рецептора AT₁, вводят внутрибрюшинно мышам дикого типа с помощью осмотического мини-насоса, и дозо-зависимый эффект олмесартана исследуют по способу, описанному в пункте (2). Пероральное введение азелнидипина мышам дикого типа начинают после помещения манжеты, и дозо-зависимый эффект азелнидипина исследуют по способу, описанному в пункте (2).

(4) Мышам дикого типа вводят одновременно олмесартан и азелнидипин, и результат совместного введения олмесартана и азелнидипина сравнивают с результатом отдельного введения олмесартана или азелнидипина по способу, описанному в пункте (2). Действие олмесартана и азелнидипина исследуют при эффективных дозах олмесартана или азелнидипина, вводимых отдельно, и при дозах, недостаточных для того, чтобы вызвать значимый результат от отдельного введения олмесартана или азелнидипина, так, чтобы определить синергическое действие двух данных веществ.

(5) Используя культуру гладкомышечных клеток сосудов крыс, исследуют влияние совместного введения олмесартана и азелнидипина на синтез ДНК после стимуляции ангиотензином II (по включению [³H]-тимидина).

(В) Результаты

(1) У мышей дикого типа с моделью повреждения сосуда, индуцированного манжетой, в гладкомышечных клетках сосудов увеличивается синтез ДНК и потенцируется образование неоинтимы. Данные изменения ингибируются азелнидипином дозозависимым образом в интервале доз от 0,1 до 1,0 мг/кг/день, при отсутствии влияния на кровеносное давление (фиг. 1 и фиг. 2). Кроме того, олмезартан оказывает подобный дозозависимый ингибиторный эффект в интервале доз от 0,5 до 3,0 мг/кг/день, не влияя при этом на кровеносное давление (фиг. 3 и фиг. 4). Если 0,1 мг/кг/день азелнидипина и 0,5 мг/кг/день олмезартана (в указанных дозах оба вещества не вызывают сколько-нибудь значительных эффектов) вводят одновременно, увеличение синтеза ДНК в гладкомышечных клетках сосудов и потенцирование образования неоинтимы в кровеносных сосудах значительно подавляется (фиг. 5 и фиг. 6). Данные результаты, полученные *in vivo*, отчетливо демонстрируют, что при совместном введении азелнидипин и олмезартан действуют синергично, ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и уменьшают реструктурирование сосудов.

(2) Описанное выше синергичное действие азелнидипина и олмезартана исследуют *in vitro*. Как показано на фиг. 7, увеличение синтеза ДНК в культуре гладкомышечных клеток сосудов крыс после стимуляции ангиотензином II подавляется введением азелнидипина в зависимости от его концентрации. Если низкие дозы азелнидипина и олмезартана при раздельном введении недостаточны для того, чтобы вызвать какой-либо эффект, то при совместном введении они значительно подавляют синтез ДНК в культуре гладкомышечных клеток сосудов крыс (фиг. 8).

Пример тестирования 2: Антигипертензивная активность

56 крыс со спонтанной гипертензией (SHR, сорт SPF, производитель: Noshino Laboratory Animals) возрастом 20 недель подвергают хирургической операции, чтобы имплантировать датчик, регистрирующий давление крови. По завершению восстановления после хирургической операции регистрируют давление крови у крыс, начиная с возраста 24 недели. В течение 7 последующих

дней (один раз в день) перорально вводят 0,5% раствор карбоксиметилцеллюлозы натрия (СМС-Na) (2 мл/кг) с помощью дозирующей канюли. Животных делят на 7 групп (8 крыс в группе) с однородным давлением крови в каждой группе в зависимости от давления крови на 5-й и 6-й день после начала его регистрации (назначение каждой группы иллюстрируется в таблице 1). Затем, начиная с возраста 25 недель и в течение последующих 14 дней (один раз в день) вводят либо 0,5% раствор СМС-Na (2 мл/кг: контрольная группа), либо тестируемое лекарственное средство, суспендированное в 0,5% растворе СМС-Na (2 мл/кг), и регистрируют изменение кровяного давления. Изменения кровяного давления в 6-й и 7-й группе приведены в таблице 2. (Данные в таблице представлены в виде среднего значения $\pm S.D.$). У животных в группе с совместным введением олмесартана и азелнидипина наблюдается превосходный антигипертензивный эффект.

Таблица 1

Группа 1	Контрольная группа (0,5% раствор СМС-Na)
Группа 2	Олмесартана медоксомил (0,2 мг/кг)
Группа 3	Олмесартана медоксомил (1,0 мг/кг)
Группа 4	Азелнидипин (2,0 мг/кг)
Группа 5	Азелнидипин (5,0 мг/кг)
Группа 6	Олмесартана медоксомил (0,2 мг/кг) + азелнидипин (2,0 мг/кг)
Группа 7	Олмесартана медоксомил (1,0 мг/кг) + азелнидипин (5,0 мг/кг)

Таблица 2

Тестируемое вещество	n	Давление крови (мм Hg)			
		1-й день	2-й день	5-й день	13-й день
Контроль	8	169,2 $\pm$ 23,8	167,0 $\pm$ 20,6	170,4 $\pm$ 21,1	173,0 $\pm$ 21,2
Группа 6	8	150,3 $\pm$ 11,7	144,5 $\pm$ 9,8	147,2 $\pm$ 10,1	145,9 $\pm$ 8,8
Группа 7	8	124,2 $\pm$ 13,2	122,3 $\pm$ 8,4	127,8 $\pm$ 9,0	125,9 $\pm$ 10,0

Пример тестирования 3: Антигипертензивное действие

Самцов мышей в возрасте 12 недель с удаленным геном

аполипопротеина Е (АроЕ) делят на 4 группы (по 15 мышей в группе): контрольная группа (группа введения 0,5% раствора карбоксиметилцеллюлозы (СМС)), группа введения олмезартана медоксомила (3 мг/кг), группа введения азелнидипина (3 мг/кг) и группа введения олмезартана медоксомила (3 мг/кг) плюс азелнидипина (3 мг/кг). Животным перорально вводят тестируемое вещество или среду (0,5% раствор СМС) в течение последующих 24 недель. После начала введения тестируемого вещества (возраст 12 недель) всем мышам во всех группах дают пищу с высоким содержанием жиров (0,15% холестерина и 15% несоленого масла). Систолическое давление крови у всех мышей измеряют с помощью монитора для наблюдения за кровеносным давлением без предварительного обогрева (BP MONITOR FOR RATS & MICE, Model MK-2000, Muromachi Kikai Co., Ltd.) через 21-24 ч после введения лекарственного средства на 23-ю неделю. Результаты приведены в таблице 3 (данные в таблице представлены в виде среднего значения $\pm$ S.E.).

Таблица 3

Группа	Систолическое давление крови (мм Hg)
Контрольная группа	129 $\pm$ 3
Группа введения олмезартана медоксомила	121 $\pm$ 4
Группа введения азелнидипина	127 $\pm$ 4
Группа совместного введения олмезартана медоксомила и азелнидипина	112 $\pm$ 3

Как показывают приведенные выше результаты, замечательные гипотензивные эффекты ($p=0,0063$; тест множественного сравнения Даннета) наблюдаются в группе совместного введения олмезартана медоксомила и азелнидипина в дозах, которые при раздельном введении препаратов не вызывают каких-либо значительных эффектов, причем олмезартана медоксомила и азелнидипина при совместном введении оказывают синергическое действие ($p=0,0065$; двухфакторный дисперсионный анализ).

Пример получения

Таблетки (сочетанное лекарственное средство)

Олмесартана медоксомил	10,0 мг
Азелнидипин	10,0 мг
Лактоза	278,0 мг
Кукурузный крахмал	50,0 мг
Магния стеарат	2,0 мг

Порошки, входящие в состав вышеуказанной прописи, смешивают и таблетуют с помощью таблеточной машины, получая таблетки, каждая из которых содержит 350 мг композиции. При необходимости таблетки можно покрыть сахарным покрытием.

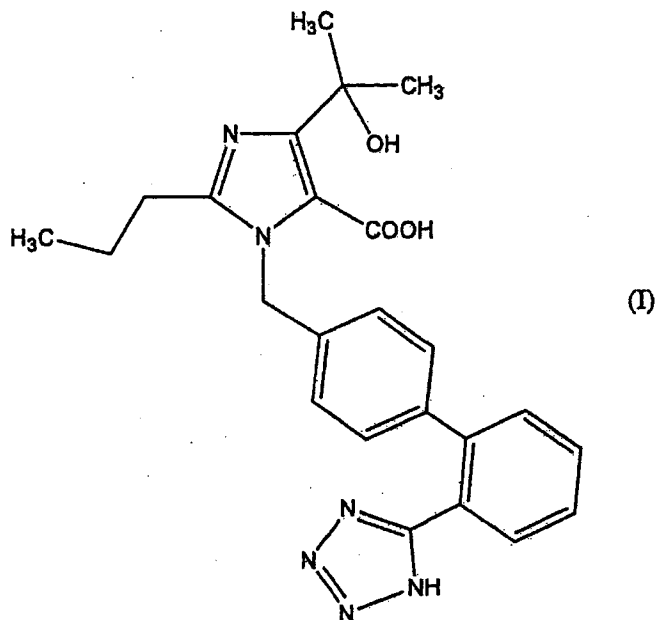
Промышленная применимость

Лекарственное средство по настоящему изобретению используют в качестве профилактического и/или терапевтического средства против атеросклероза и гипертензии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения атеросклероза, включающее композицию, содержащую в качестве активных ингредиентов:

(А) антагонист рецептора ангиотензина II, выбранный из группы, состоящей из соединения общей формулы (I),



его фармацевтически приемлемых сложных эфиров и фармацевтически приемлемых солей; и

(В) блокатор кальциевых каналов, выбранный из группы, состоящей из производных 1,4-дигидропиридина и их фармацевтически приемлемых солей.

2. Лекарственное средство для ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

3. Лекарственное средство для ингибирования образования неинтимы в кровеносных сосудах, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

4. Лекарственное средство для ингибирования реструктурирования сосудов, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

5. Лекарственное средство для профилактики рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных сосудах, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

6. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения гипертензии или заболеваний, вызываемых гипертензией, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1, где лекарственное средство пригодно для введения соединения (А) и соединения (В) одновременно или раздельно, через определенные интервалы времени.

7. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения гипертензии, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

8. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения заболеваний сердца, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

9. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения стенокардии, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

10. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения инфаркта миокарда, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

11. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения аритмии, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

12. Лекарственное средство для профилактики внезапной смерти, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

13. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения сердечной недостаточности, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

14. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения гипертрофии сердца, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

15. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения заболеваний почек, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

16. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения диабетической нефропатии, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

17. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения гломерулонефрита, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

18. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения нефросклероза, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

19. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения цереброваскулярных заболеваний, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

20. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения церебрального инфаркта, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

21. Лекарственное средство для профилактики и/или лечения внутримозгового кровоизлияния, содержащее в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В) по пункту 1.

22. Лекарственное средство по любому из пунктов 1-21, где лекарственное средство представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активных ингредиентов соединение (А) и соединение (В).

23. Лекарственное средство по любому из пунктов 1-21, где соединение (А) и соединение (В) вводятся одновременно или раздельно с определенными интервалами времени.

24. Лекарственное средство по любому из пунктов 1-21, где антагонист рецептора ангиотензина II представляет собой (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-пропил-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-ил) бифенил-4-ил]метил]имидазол-5-карбоксилат.

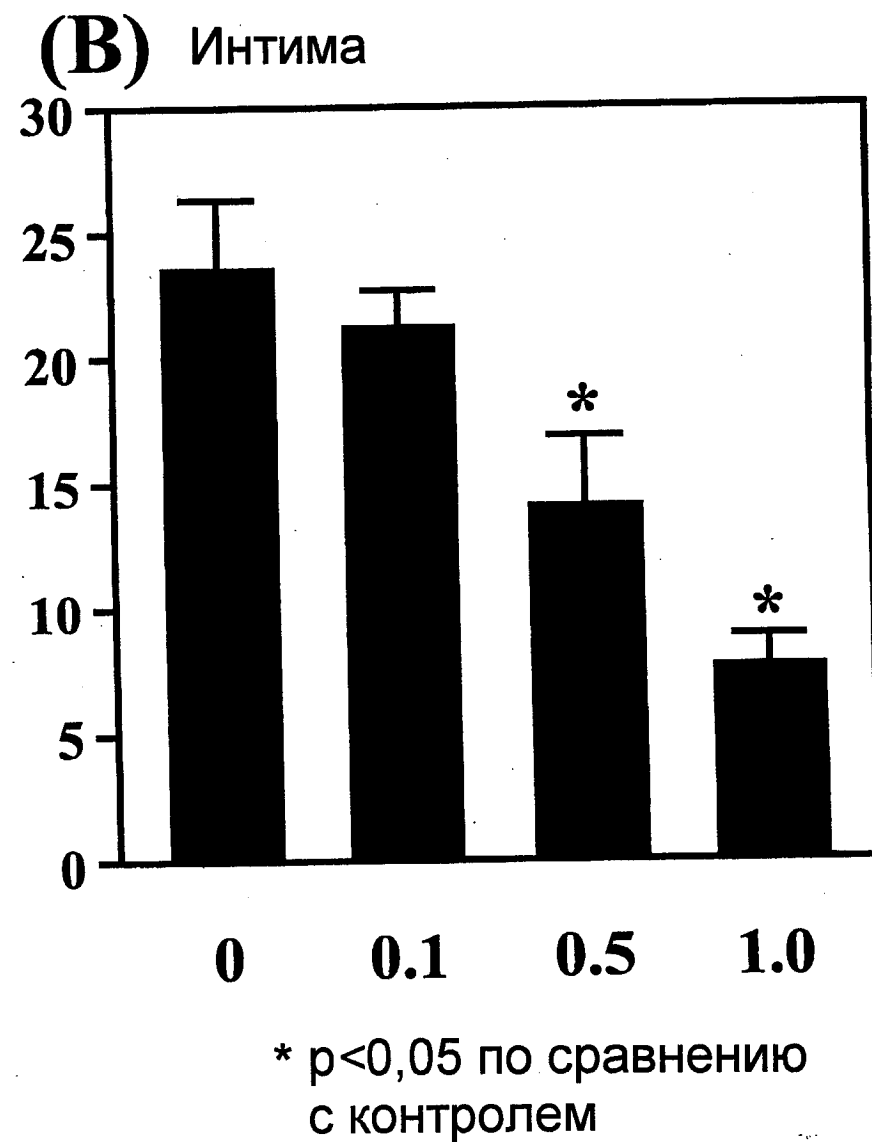
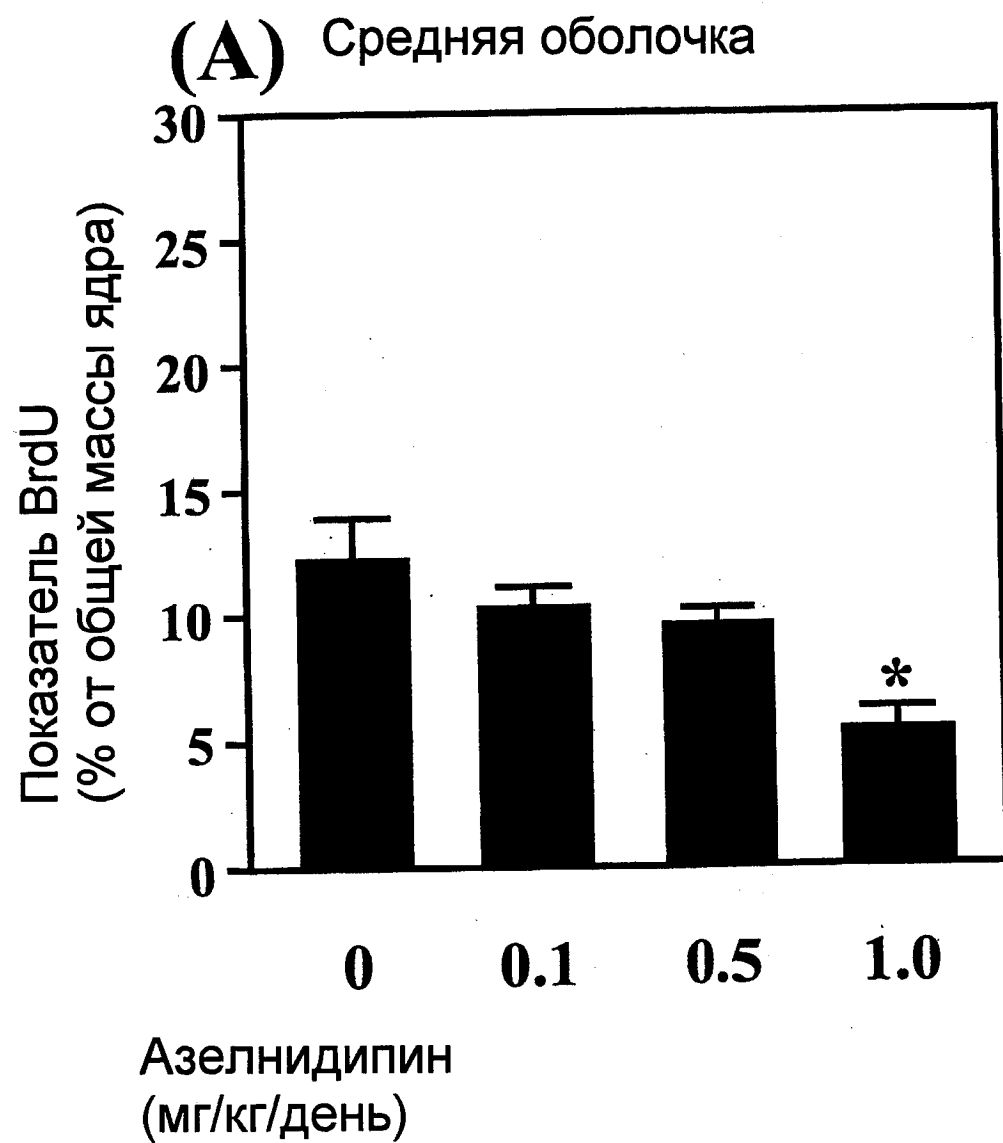
25. Лекарственное средство по любому из пунктов 1-21, где блокатор кальциевых каналов выбран из группы, состоящей из азелнидипина, амлодипина, бенидипина, нитрендипина, манидипина, никардипина, нифедипина, низолдипина, цилнидипина, лерканидипина, нигулдипина, нимодипина, аранидипина, эфонидипина, барнидипина, фелодипина и нилвадипина.

26. Лекарственное средство по любому из пунктов 1-21, где блокатор кальциевых каналов представляет собой азелнидипин.

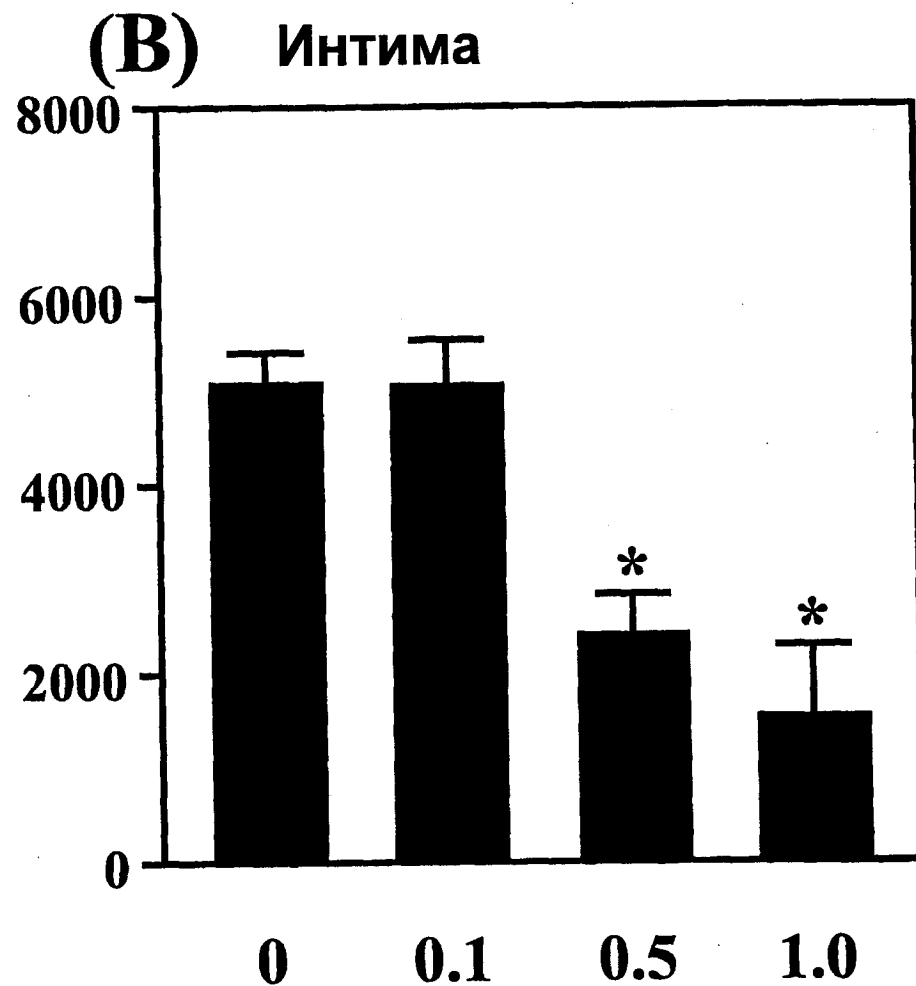
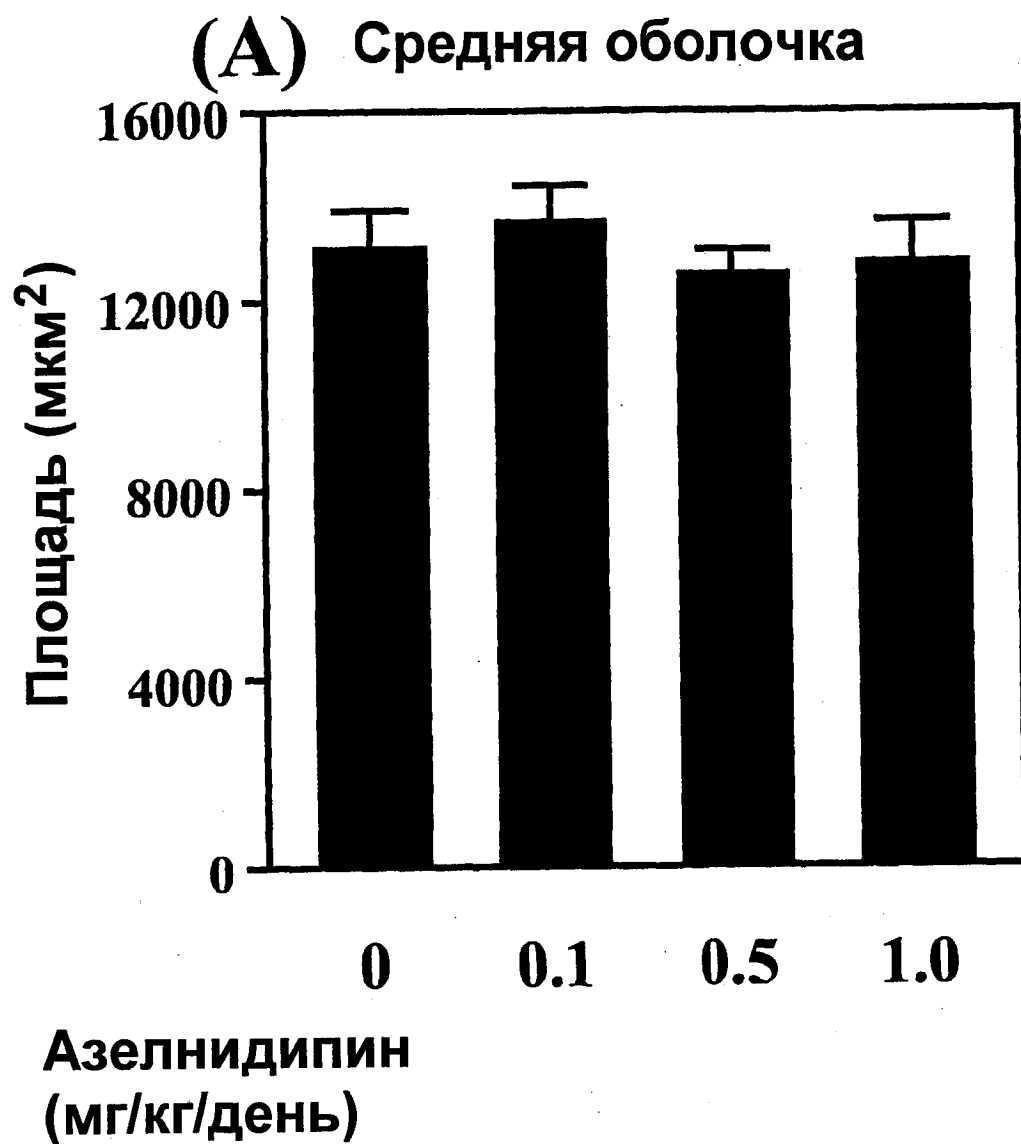
27. Лекарственное средство по любому из пунктов 1-21, где антагонист рецептора ангиотензина II представляет собой (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-пропил-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-имидазол-5-карбоксилат, а блокатор кальциевых каналов представляет собой азелнидипин.

По доверенности

ФИГ. 1

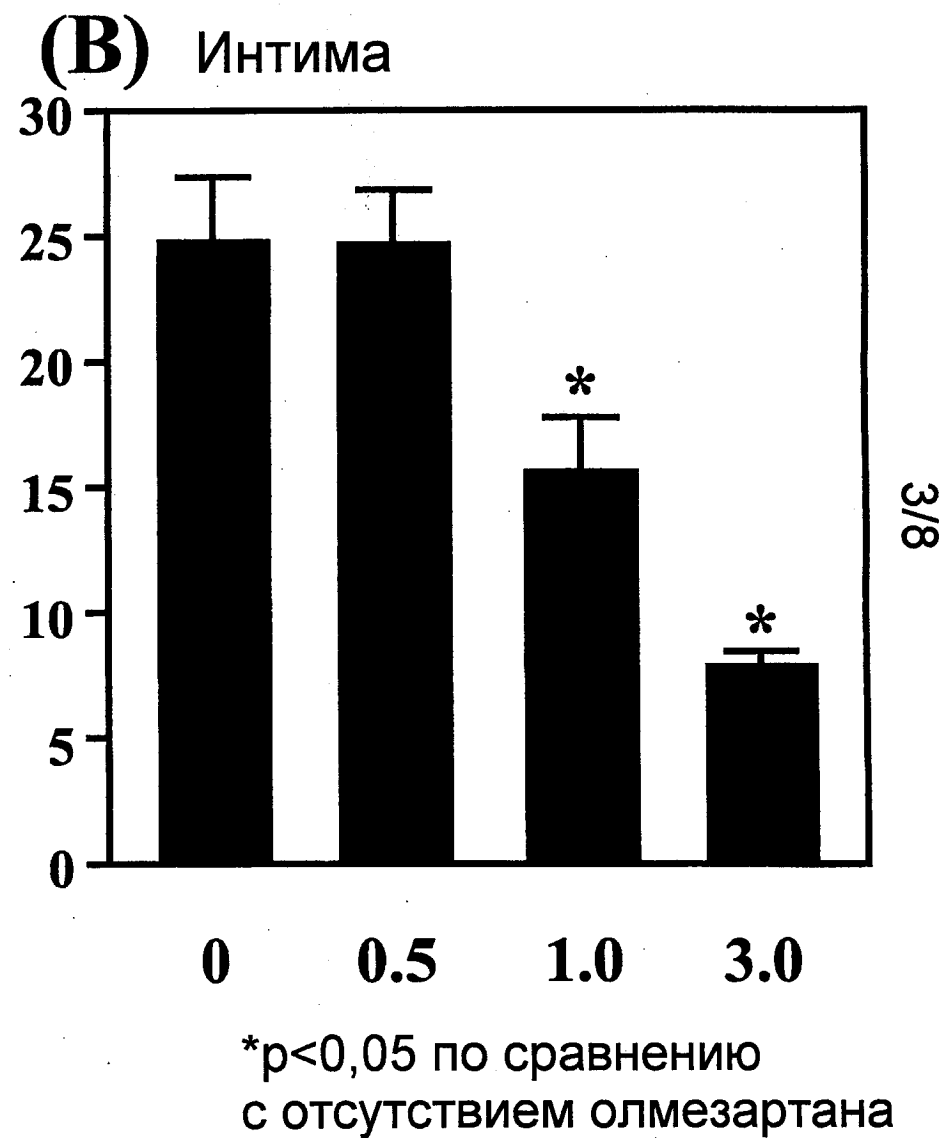
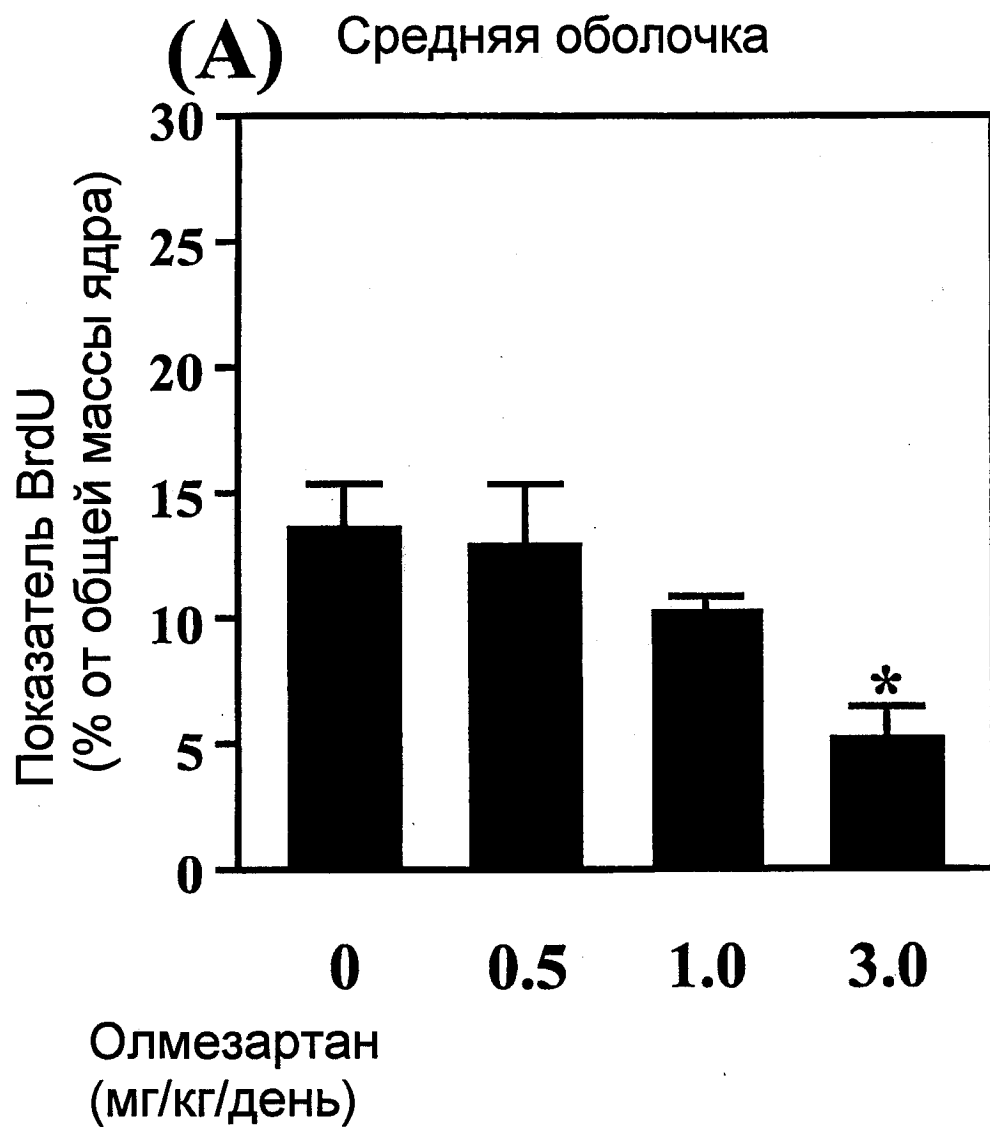


ФИГ. 2

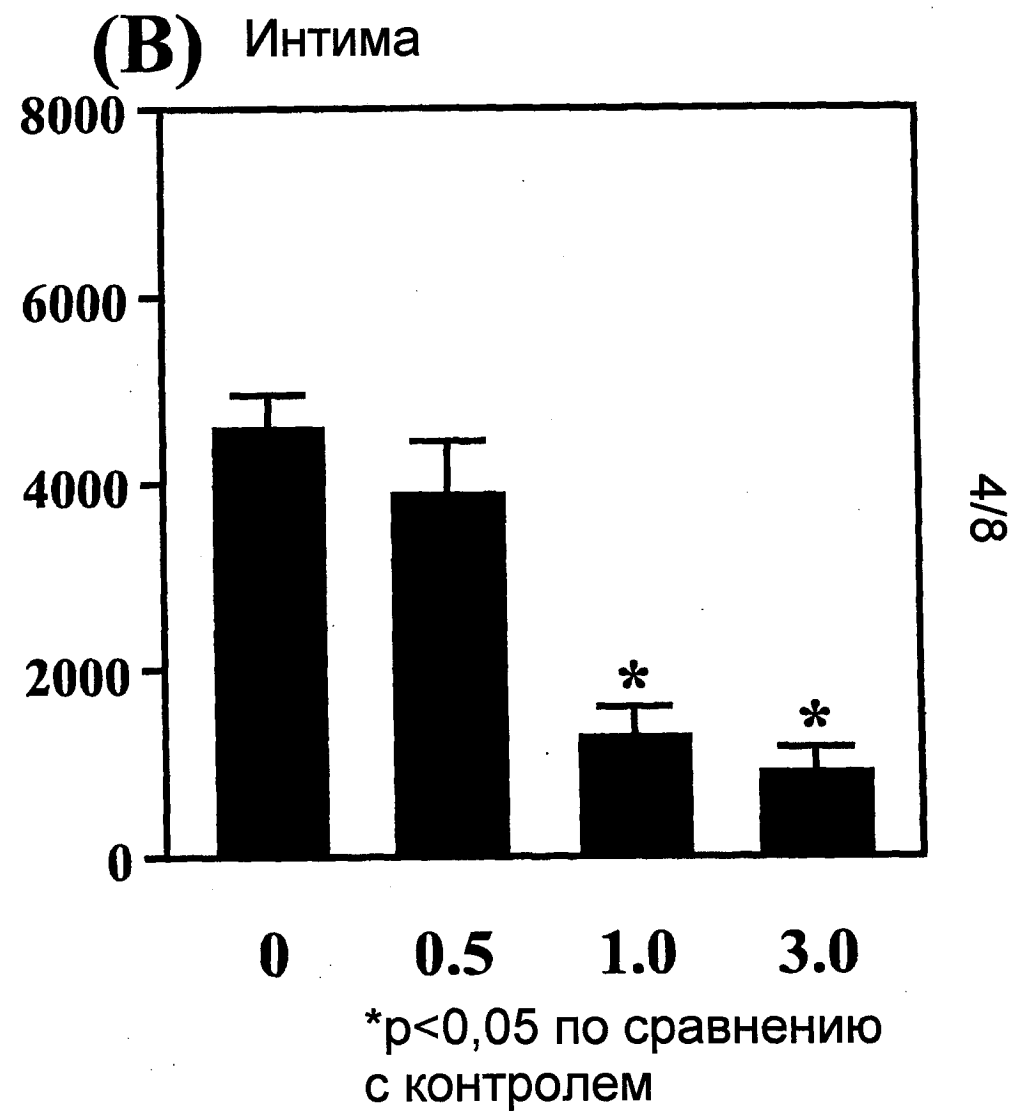
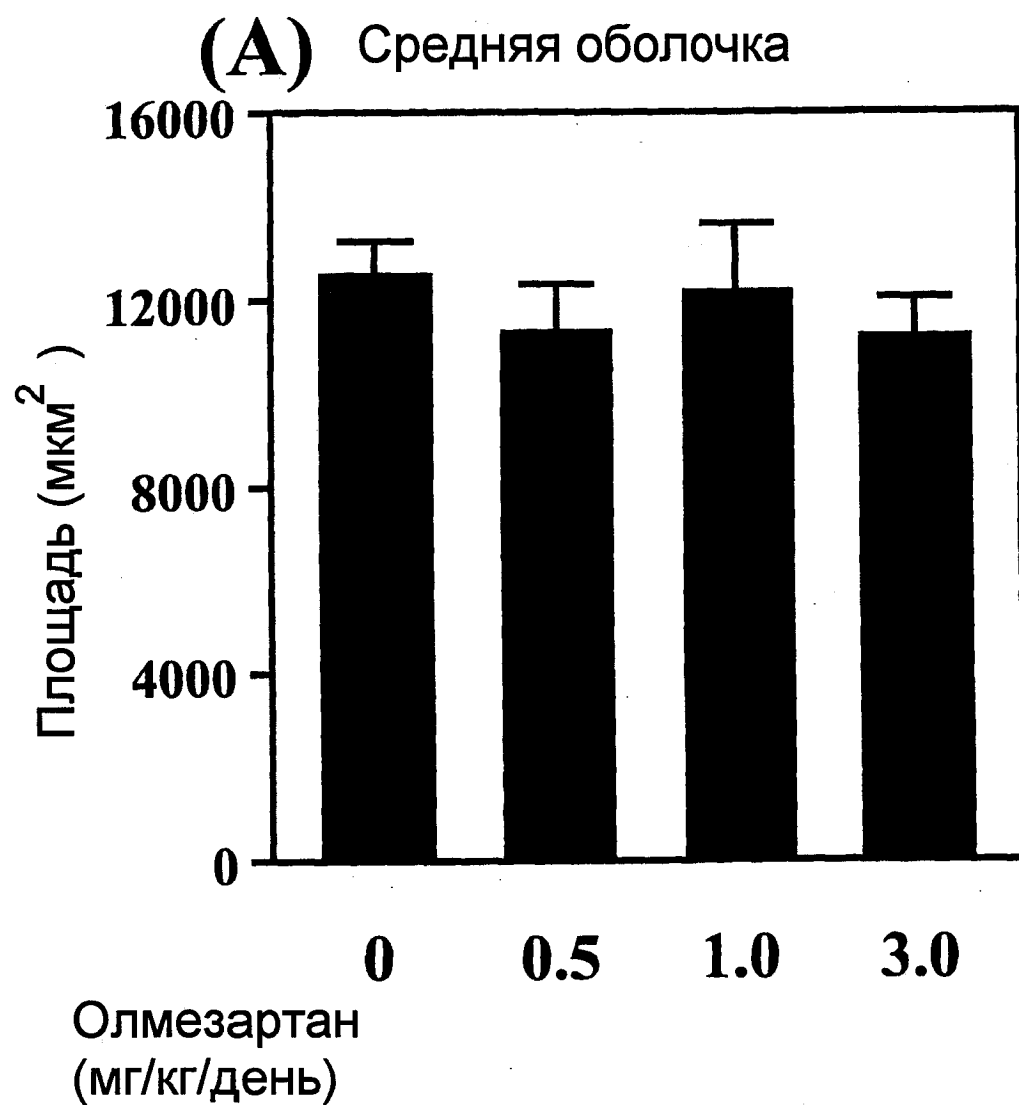


* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

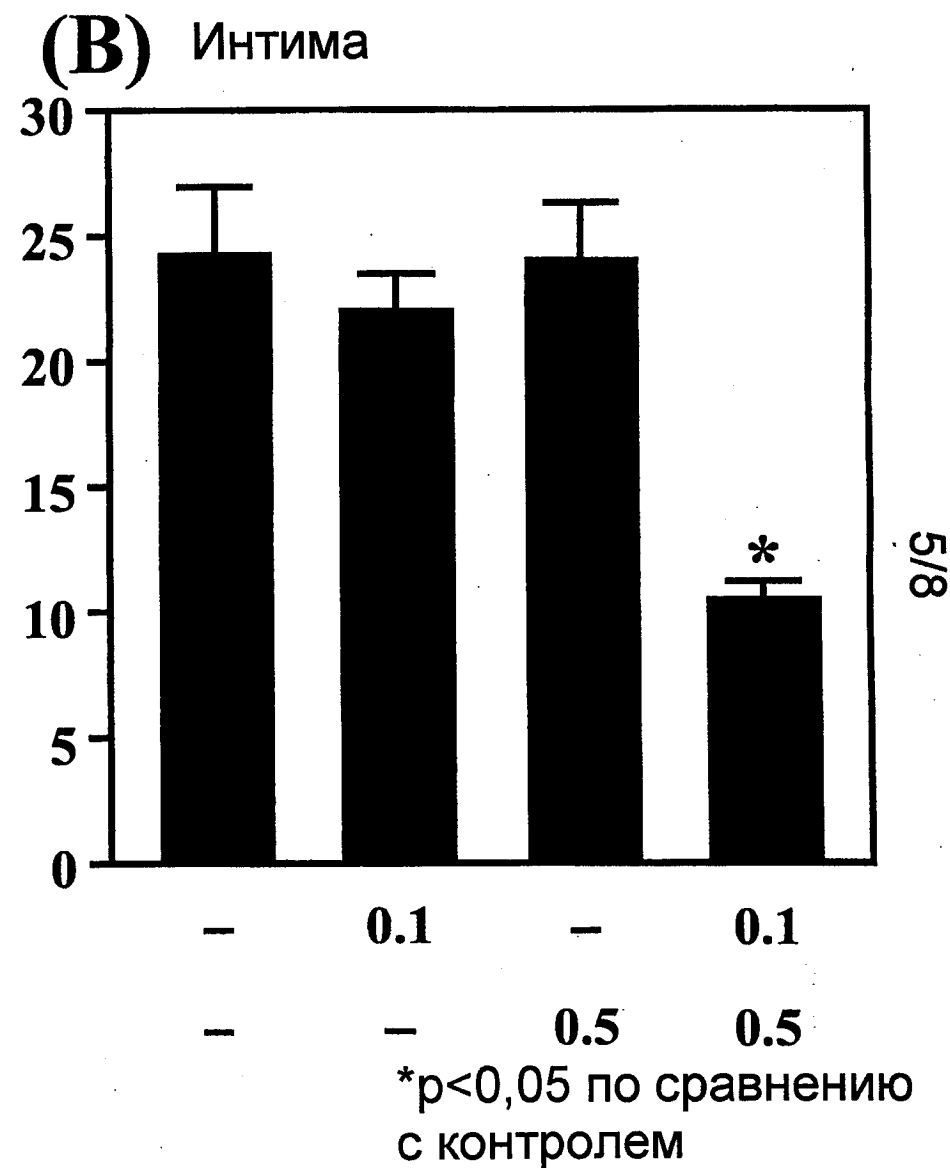
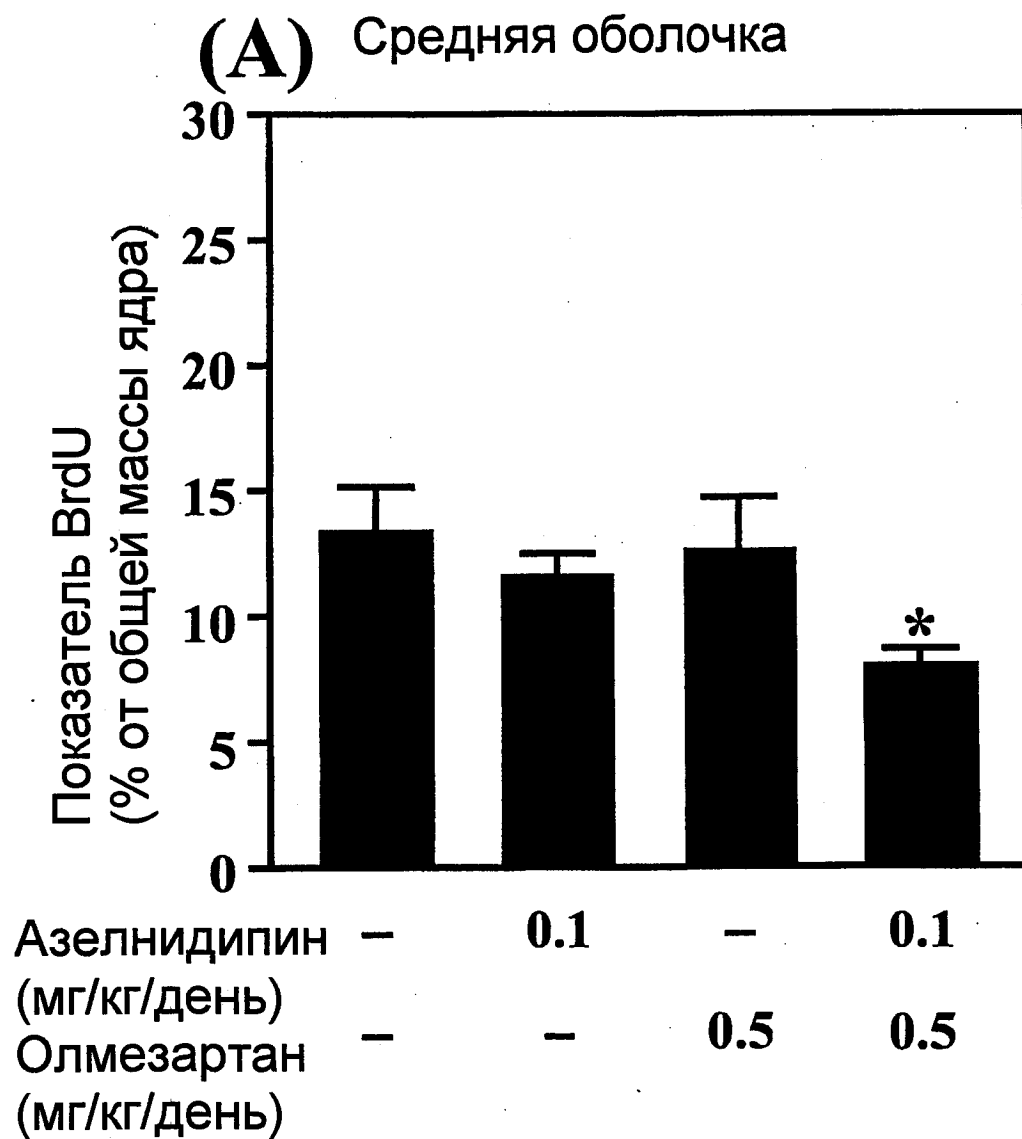
ФИГ. 3



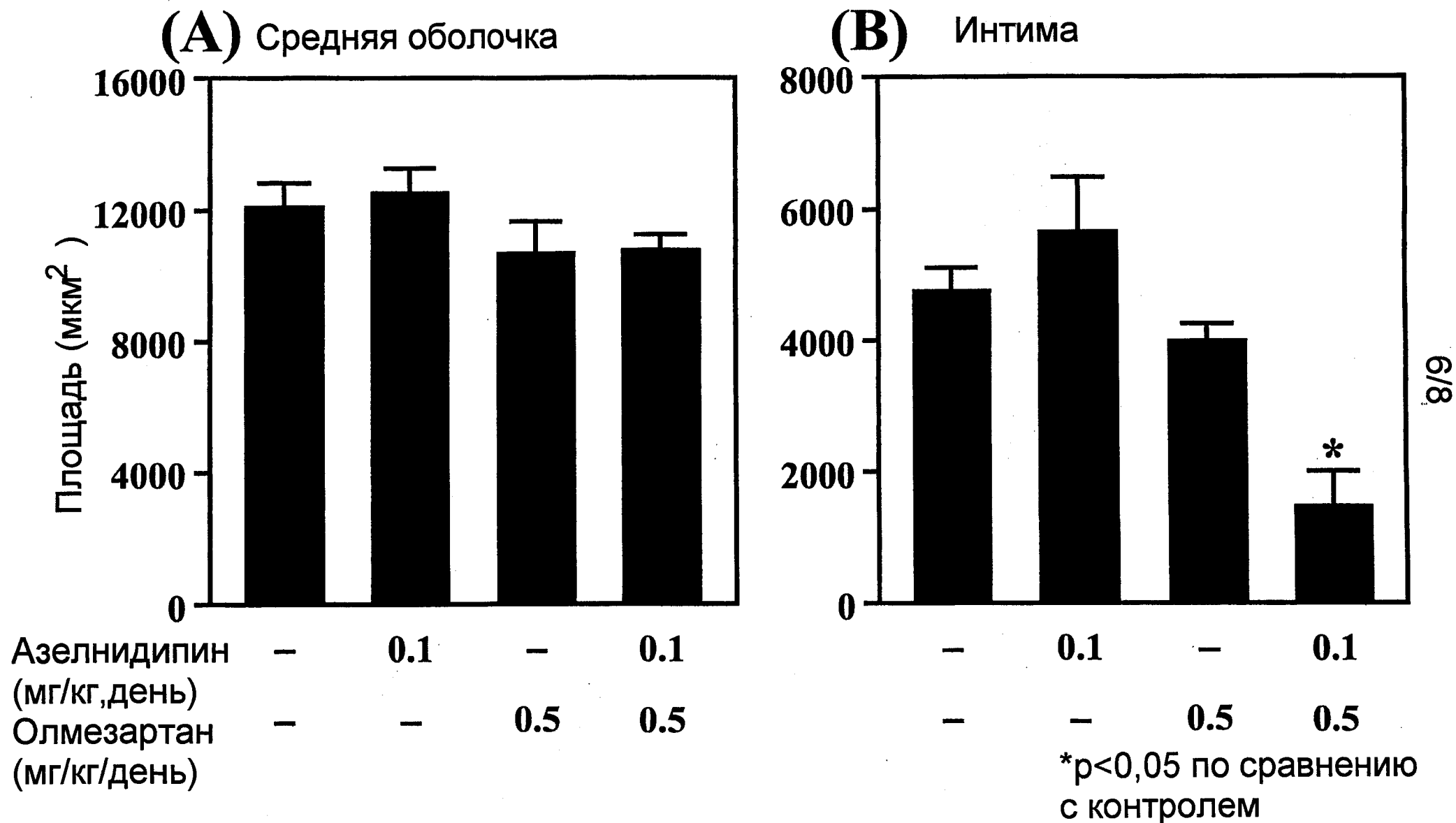
ФИГ. 4



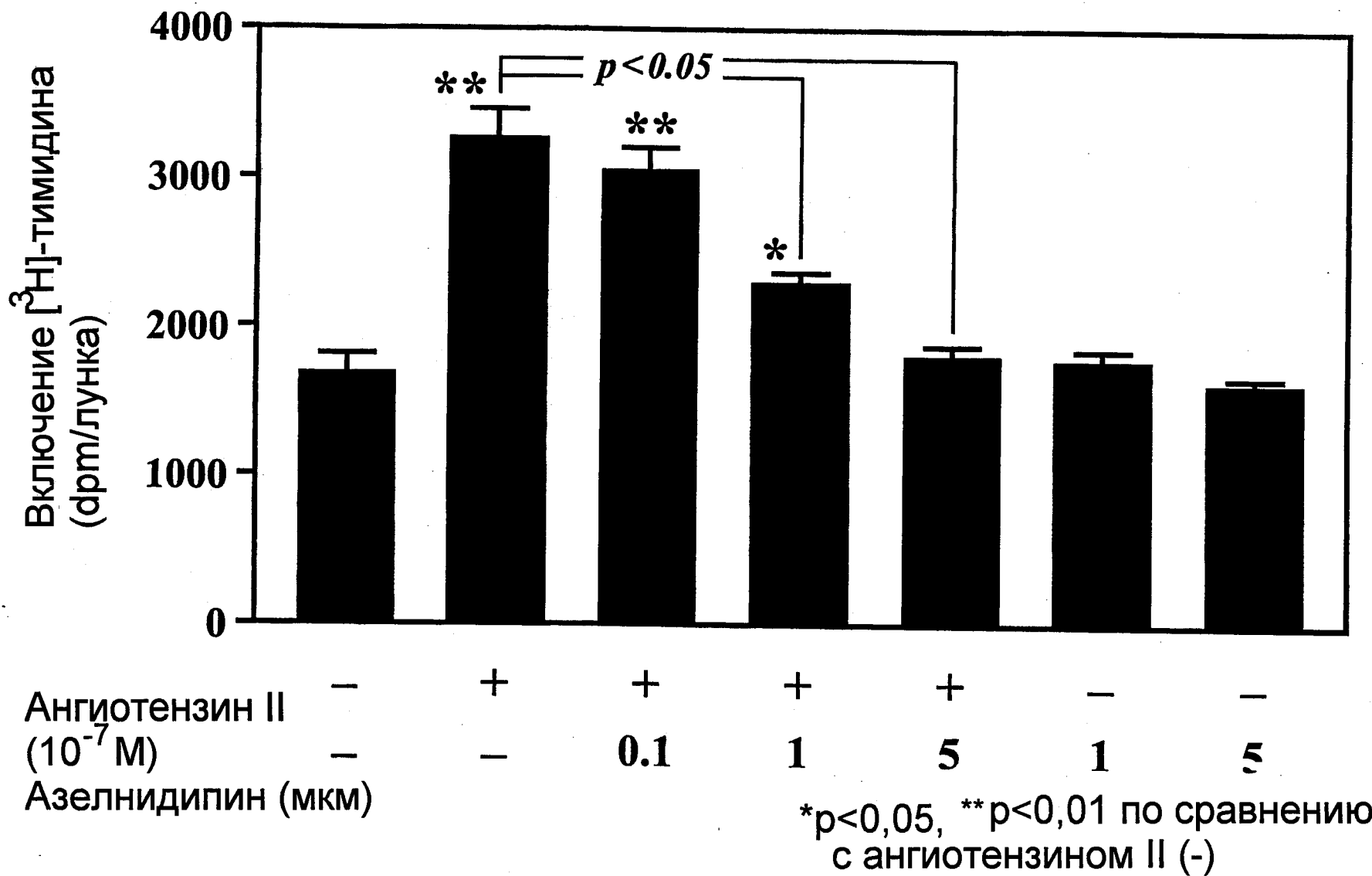
ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8

