

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 45/06
A61K 31/33



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97197939.1

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 30 日 [11] 授权公告号 CN 1155409C

[22] 申请日 1997.7.11 [21] 申请号 97197939.1
[30] 优先权
[32] 1996.7.15 [33] JP [31] 184368/1996
[86] 国际申请 PCT/JP1997/002407 1997.7.11
[87] 国际公布 WO1998/002183 日 1998.1.22
[85] 进入国家阶段日期 1999.3.15
[71] 专利权人 三共株式会社
地址 日本东京都
[72] 发明人 辻田代史雄 藤原俊彦 佐田登志夫
前田尚之
审查员 曲 燕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 杨九昌

权利要求书 1 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 用于预防和治疗动脉硬化的药物组合物

[57] 摘要
一种药物组合物，含有从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物，同从胰岛素抵抗性改善剂中选择的一种或两种以上的药物作为有效成分，它显示了优异的抑制动脉硬化恶化作用，是有效的动脉硬化预防或治疗药物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种药物组合物，含有从四氢噻唑二酮化合物、噻唑烷二酮化合物和噻二唑烷二酮化合物中选择的一种或两种以上的胰岛素抵抗性改善剂，以及作为血管紧张素 II 受体拮抗剂的 CS-866 的组合作为有效成分。
2. 根据权利要求 1 中记载的药物组合物，其中胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮和 BRL-49653。
3. 根据权利要求 1 中记载的药物组合物，其中胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮及吡格列酮。
4. 根据权利要求 1 中记载的药物组合物，其中胰岛素抵抗性改善剂是曲格列酮。
5. 从四氢噻唑二酮化合物、噻唑烷二酮化合物和噻二唑烷二酮化合物中选择的一种或两种以上的胰岛素抵抗性改善剂，以及作为血管紧张素 II 受体拮抗剂的 CS-866 的组合在制备用于预防或治疗动脉硬化症的药物中的应用。
6. 根据权利要求 5 中记载的应用，其中胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮和 BRL-49653。
7. 根据权利要求 5 中记载的应用，其中胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮及吡格列酮。
8. 根据权利要求 5 中记载的应用，其中胰岛素抵抗性改善剂是曲格列酮。

用于预防和治疗动脉硬化的药物组合物

[发明领域]

- 5 本发明是关于：一种药物组合物，含有从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂药物中选择的一种或两种以上的药物，同从胰岛素抵抗性改善剂中选择的一种或两种以上的药物作为有效成分（特别用于预防或治疗动脉硬化的组合物）；在制造药物组合物（特别用于预防或治疗动脉硬化的组合物）中从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物和胰岛素抵抗性改善剂中的一种或两种以上的药物的应用，或者将从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物和胰岛素抵抗性改善剂中的一种或两种以上的药物的有效量组合投与温血动物，用于预防或治疗疾病（特别是动脉硬化症）的方法。

[发明背景]

- 伴随着饮食结构的欧美化和人口的老齡化，粥样动脉硬化症日趋增加。这种疾病是引发心肌梗塞、脑溢血的主要原因，须寻找到有效的预防和治疗方 法。作为引发粥样动脉硬化的危险因子，包括有高血 脂症（特别是高胆固醇血症）、高血压症、基于胰岛素抵抗性的糖代 谢异常。另外，这些危险因子以并发症（综合症 X）形式引起发病的情况也很多，被认为是互相作用的缘故 [Diabetes, 37, 1595 - 1607(1988)]。

- 为了预防和治疗粥样动脉硬化症，进行了抑制高血脂症、高血压症或胰岛素抵抗性等各种危险因素的尝试。普伐他汀这样的 HMG - CoA 还原酶抑制剂可改善高血脂症，但单剂量用药对粥样动脉硬化没有充分的抑制效果 [Biochim Biophys Acta, 960, 294 - 302(1988)]。另外，象曲格列酮（troglitazone）这样的胰岛素抵抗性改善剂，也不能说单剂量用药便可以对粥样动脉硬化有充分抑制效果。

- 30 一方面，在高血压治疗剂中，把抑制肾素 - 血管紧张素类的血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂 [Hypertension, 15, 327 - 331(1990)]、血管紧张素 II 受体拮抗剂 [Jpn. Circ. J., 60(Suppl. I), 332(1996)]

给正常血压的高胆固醇血症动物服药，有报告报道可以抑制粥样动脉硬化病变。血管紧张素 II 不仅有收缩血管的作用，而且还对 PDGF 等增殖因子产生刺激作用 [Hypertension, 13, 706 - 711 (1989)]，对中性白细胞、巨噬细胞产生游走刺激作用 [Eur. Heart J., 11, 100 - 107 (1990)]。目前，虽然肾素 - 血管紧张素类抑制剂抑制粥样动脉硬化的机理还不清楚，降血压作用的机理可能是作用于其它病变区域。可是，肾素 - 血管紧张素类抑制剂不能降低血清脂质 [J. Cardiovasc. Pharmacol., 15, S65 - S72 (1990)]，单剂量给药对治疗有局限性。

10 另外，即使给糖尿病患者同时服用曲格列酮、格列本脲及卡托普利，也不能完全说明与预防和治疗动脉硬化有关 [J. Clinical Therapeutic & Medicines, 9 (Supp. 3), 39 - 60 (1993)]。

[发明内容]

认识到预防和治疗动脉硬化病的重要性之后，本发明的发明者做了许多仔细认真的研究，发现了解决上述问题的方法，包括以前技术上的问题。通过使用从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物，与在胰岛素抵抗性改善剂中选择的一种或两种以上的药物组合而得到的药物组合物，从而达到了预防或/和治疗动脉硬化的效果。

20 本发明提供了含有从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物，同从胰岛素抵抗性改善剂中选择的一种或两种以上的药物作为有效成分的一种药物组合物（特别用于预防或治疗动脉硬化的组合物），在制备药物组合物（特别用于预防或治疗动脉硬化的药物组合物）中，从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物，同从胰岛素抵抗性改善剂中选择的一种或两种以上的药物的应用，将从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物，与胰岛素抵抗性改善剂中的一种或两种以上的药物的有效量组合投与温血动物，用于预防和治疗疾病的方法

25 （特别是动脉硬化症），或者从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物，与胰岛素抵抗性改善剂中的一种或两种以上的药物同时或者不同时间给药的医药组

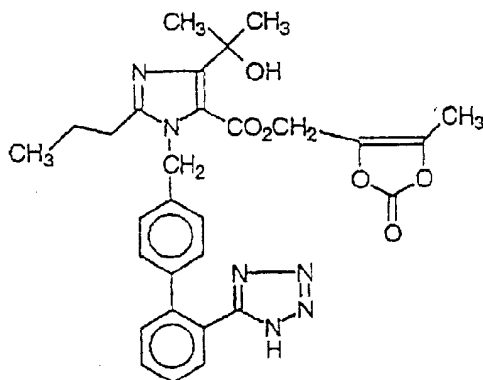
30

合物。

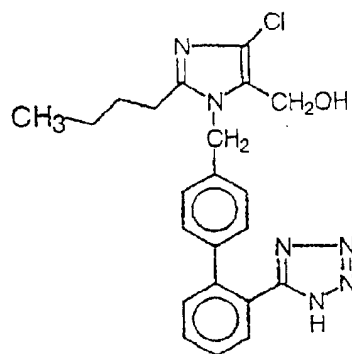
本发明的药物组合物(特别用于预防或治疗动脉硬化的药物组合物)的有效成分或预防或治疗疾病(特别是动脉硬化病)的有效成分,含有从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物,和在胰岛素抵抗性改善剂中选择的一种或两种以上的药物。

血管紧张素 II 受体拮抗剂作为本发明的有效成分,有代表性的可举出例如:日本专利特开平 5-78328 号公报,日本专利特开昭 63-23868 号公报,日本专利特开平 4-364171 号公报,日本专利特开平 4-159718 号公报或者日本专利特表平 4-506222 号公报等记载的联苯基四唑化合物及联苯基羧酸化合物,其中优选联苯基四唑化合物,更优选 CS-866、氯沙坦(losartan)、坎迪沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)或依波沙坦(irbesartan),更好的有 CS-866、氯沙坦或坎迪沙坦,最优选 CS-866。

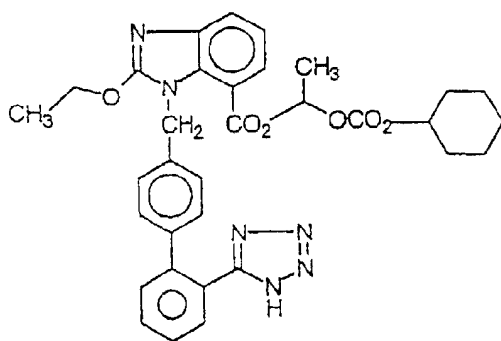
以下是血管紧张素 II 受体拮抗剂代表物的平面结构式。



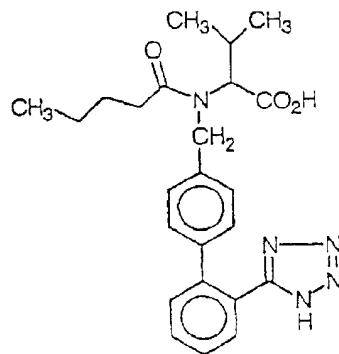
CS-866



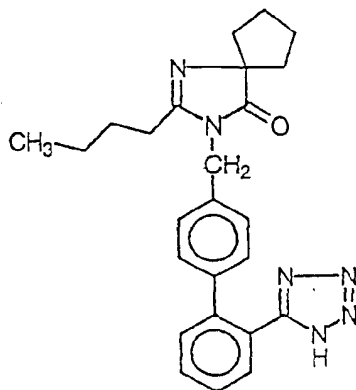
氯沙坦



坎迪沙坦



缬沙坦



依波沙坦

5 CS-866 记载于日本专利特开平 5-78328 号公报, 其化学名为(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-4-基甲基]咪唑-5-甲酸酯, 本申请的 CS-866, 其羧酸衍生物包括药理学上允许的羧酸衍生物的酯类(CS-866 等)或其药理学上允许的盐类。

15 氯沙坦(DUP-753)记载于日本专利特开昭 63-23868 号公报, 美国专利第 5,138,069 号公报, 其化学名为 2-丁基-4-氯-1-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-4-基甲基]-1H-咪唑-5-甲醇, 本申请的氯沙坦, 包括它的在药理学上允许的盐类(例如氯沙坦·钾盐等)。

20 坎迪沙坦(TCV-116)记载于日本专利特开平 4-364171 号公报、EP-459136 号公报, 美国专利第 5,354,766 号公报, 其化学名为 1-(环己基氧羰基氧)乙基 2-乙氧基-1-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-4-基甲基]-1H-苯并咪唑-7-甲酸酯。本申请的坎迪沙坦, 其羧酸衍生物包括它的药理学上允许的羧酸衍生物的酯类(TCV-116 等)或其药理学上允许的盐类。

25 缬沙坦(CGP-48933)记载于日本专利特开平 4-159718 号公报、EP-433983 号公报等, 其化学名为(S)-N-戊酰-N-[2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-4-基甲基]缬氨酸, 本申请的缬氨酸包括它的药理学上允许的酯类或在药理学上允许的盐类。

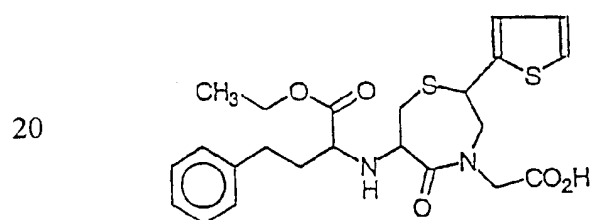
30 依波沙坦(SR-47436)记载于日本专利特表平 4-506222 号公报, W091-14679 号公报, 其化学名为 2-N-丁基-4-螺环戊烷-1-[2'-(四唑-5-基)联苯基-4-基甲基]-2-咪唑啉-5-

酮, 本申请的依波沙坦, 包括它的药理学上允许的盐类。

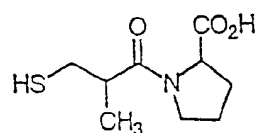
另外, 上述化合物含有不对称碳原子的时候, 本发明的血管紧张素 II 受体拮抗剂包括它的光学异构体以及这些异构体的混合物。还包括上述化合物的水合物。

- 5 血管紧张素转换酶抑制剂作为本发明的有效成分, 有代表性的例如: 日本专利特开昭 61-267579 号公报, 日本专利特开昭 52-116457 号公报, 美国专利第 4,374,829 号公报, 日本专利特开昭 58-126851 号公报, 日本专利特开昭 58-206591 号公报, 日本专利特开昭 57-77651 号公报, 日本专利特开昭 55-9058 号公报, 日本专利特开昭 10 58-203971 号公报或日本专利特开昭 63-258459 号公报等记载的四氢硫氮䓬(tetrahydrothiazepine)化合物、脯氨酸化合物、吡嗪并二氮䓬(pyridazinodiazepine)化合物、甘氨酸化合物、咪唑烷化合物、异喹啉化合物, 优选替莫普利(temocapril), 卡托普利, 依那普利, 赖诺普利, 西拉普利, 地拉普利, 阿拉普利, 咪达普利 15 (imidapril), 或奎那普利, 更优选替莫普利, 卡托普利, 或依那普利, 最优选的为替莫普利。

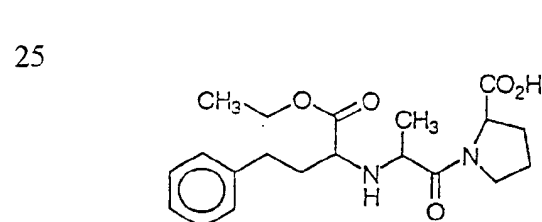
以下是血管紧张素转换酶抑制剂的代表物的平面结构式。



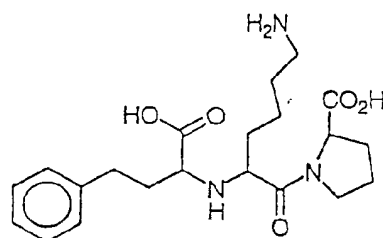
替莫普利



卡托普利



依那普利

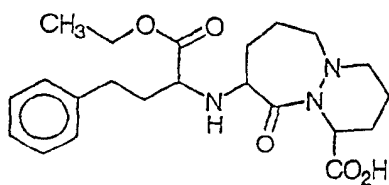


赖诺普利

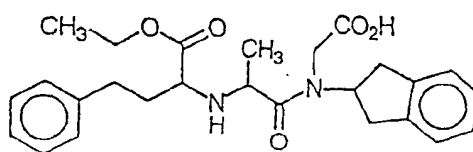
30

5

西拉普利

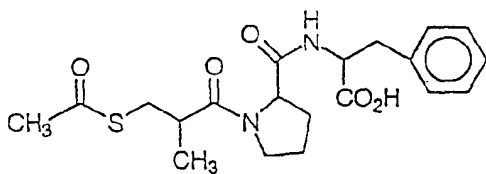


地拉普利

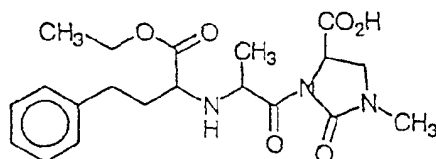


10

阿拉普利

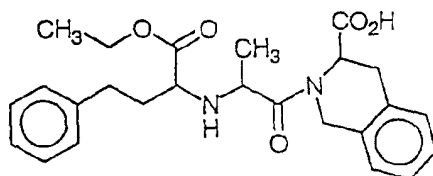


咪达普利



15

奎那普利



20

替莫普利记载于日本专利特开昭 61-267579 号公报, 美国专利第 4, 699, 905 号公报, 其化学名为 (+) - (2S, 6R) - [6 - (1S) - 1 - 乙氧羰基 - 3 - 苯丙胺基] - 5 - 氧代 - 2 - (2 - 噻吩) 全氢化 - 1, 4 - 硫氮䓬 (thiazepin) - 4 - 基醋酸, 本申请的替莫普利, 包括其二羧酸衍生物或者它的药理学上允许的盐类或其药理学上允许的单酯类或者其药理学上允许的盐类 (替莫普利盐酸盐等)。

30

卡托普利记载于日本专利特开昭 52-116457 号公报, 美国专利第 4, 046, 889 号公报, 其化学名为 1 - [(2S) - 3 - 巯基 - 2 - 甲基丙酰基] - L - 脯氨酸, 本申请的卡托普利, 包括其药理学上允许的酯类或者药理学上允许的盐类。

依那普利记载于美国专利第 4, 374, 829 号公报, 其化学名为 N - [(S) - 1 - 乙氧羰基 - 3 - 苯丙基] - L - 丙氨酰基 - L - 脯氨酸, 本

申请的依那普利，包括其药理学上允许的酯类或者药理学上允许的盐类(依那普利马来酸盐等)。

赖诺普利记载于日本专利特开昭 58-126851 号公报，美国专利第 4, 555, 502 号公报，其化学名为(S)-1-[N²-(1-羧基-3-苯丙基)-L-赖氨酰基]-L-脯氨酸，本申请的赖那普利，包括其药理学上允许的酯类或者药理学上允许的盐类。

西拉普利记载于日本专利特开昭 58-206591 号公报，美国专利第 4, 512, 924 号公报，其化学名为(1S, 9S)-9-[(S)-1-乙氧羰基-3-苯丙胺基]八氢-10-氧代-6H-吡嗪并[1, 2- α][1, 2]二氮草-1-羧酸，本申请的西拉普利，包括其药理学上允许的酯类或者药理学上允许的盐类。

地拉普利记载于特开昭 57-77651 号公报，美国专利第 4, 385, 051 号公报，其化学名为(S)-N-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基)-N-[N-(1-乙氧羰基-3-苯丙基)-L-丙氨酰基]-甘氨酸，本申请的地拉普利，包括其药理学上允许的酯类或者药理学上允许的盐类。

阿拉普利记载于日本专利特开昭 55-9058 号公报，美国专利第 4, 248, 883 号公报，其化学名为1-(D-3-乙酰硫基-2-甲基丙酰基)-L-脯氨酰基-L-苯丙氨酸，本申请的阿拉普利，包括其药理学上允许的酯类或者药理学上允许的盐类。

咪达普利记载于日本专利特开昭 58-203971 号公报，美国专利第 4, 508, 727 号公报，其化学名为(4S)-3-[(2S)-2-[(1S)-1-乙氧羰基-3-苯丙氨基]丙酰基]-1-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酸，本申请的咪达普利，包括其药理学上允许的酯类或者药理学上允许的盐类。

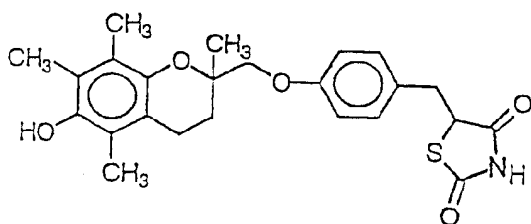
奎那普利记载于日本专利特开昭 63-258459 号公报，美国专利第 4, 761, 479 号公报，其化学名为(S)-2-[(2S)-2-(1S)-1-乙氧羰基-3-苯丙氨基]丙酰基]-1, 2, 3, 4-四氢-3-异喹啉甲酸，本申请的奎那普利，包括其药理学上允许的酯类或者药理学上允许的盐类。

另外，上述化合物含有不对称碳原子的时候，本发明的血管紧张素转换酶抑制剂包括光学异构体及其异构体的混合物。还包括上述化

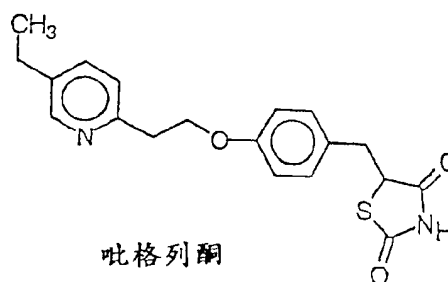
合物的水合物。

胰岛素抵抗性改善剂作为本发明的另一有效成分，本来用于糖尿病的预防和治疗，代表性的例如有：日本专利特开平 4-69383、WO 89/08651、WO 91/07107、WO 92/02520、WO 94/01433、USP-4287200、USP-4340605、USP-4438141、USP-4444779、USP-4461902、USP-4572912、USP-4687777、USP-4703052、USP-4725610、USP-4873255、USP-4897393、USP-4897405、USP-4918091、USP-4948900、USP-5002953、USP-5061717、USP-5120754、USP-5132317、USP-5194443、USP-5223522、USP-5232925 或 USP-5260445 号公报中记载的四氢噻唑二酮化合物、噻唑烷二酮化合物或噻二唑烷二酮化合物、优选四氢噻唑二酮化合物，更优选曲格列酮、吡格列酮(pioglitazone)、恩格列酮(englitazone)或 BRL-49653，更好的有曲格列酮或吡格列酮，最优选曲格列酮。

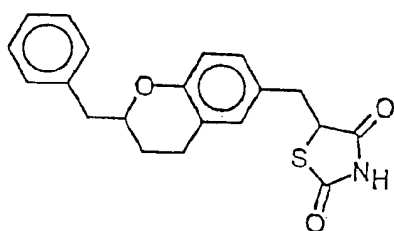
以下是胰岛素抵抗性改善剂代表物的平面结构式。



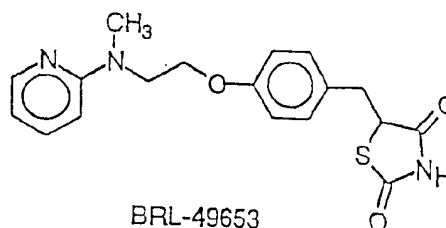
曲格列酮



吐格列酮



恩格列酮



BRL-49653



30 曲格列酮记载于日本专利特开昭 60-51189 号公报, 美国专利第 4, 572, 912 号公报, 其化学名为 5-[4-(6-羟基-2, 5, 7, 8-四甲基苯并二氢吡喃-2-基甲氧基) 苄基]-2, 4-二氢噻唑二

酮，本申请的曲格列酮，包括其药理学上允许的盐类。

吡格列酮记载于日本专利特开昭 55-22636 号公报，美国专利第 4, 287, 200 号公报，其化学名为 5-[4-[2-(5-乙基-吡啶-2-基)乙氧基]苯甲基]-2, 4-四氢噻唑二酮，本申请的吡格列酮，
5 包括其药理学上允许的盐类。

恩格列酮记载于日本专利特开昭 61-271287 号公报，美国专利第 4, 703, 052 号公报，其化学名为 5-(3, 4-二氢-2-苄基-2H-苯并吡喃-6-基甲基)-2, 4-四氢噻唑二酮，本申请的恩格列酮，包括其药理学上允许的盐类。

10 BRL-49653 记载于日本专利特开平 1-131169 号公报，美国专利第 5, 002, 953 号公报，其化学名为 5-[4-[2-[N-甲基-N-(吡啶-2-基)氨基]乙氧基]苯甲基]-2, 4-四氢噻唑二酮，本申请的 BRL-49653，包括其药理学上允许的盐类。

另外，上述化合物含有不对称碳原子的时候，本发明的胰岛素抵抗性改善剂包括光学异构体及其异构体的混合物。还包括上述化合物的水合物。
15

在本发明中，在血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂中（较为合适的为血管紧张素 II 受体拮抗剂药物）选择一种或多种，在胰岛素抵抗性改善剂中也选择一种或多种相组合，较为合适的组合为在血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素抵抗性改善剂中选择一种，在胰岛素抵抗性改善剂中选择一种使用。
20

本发明比较合适的药物组合物有：

（1）药物组合物，其有效成分，血管紧张素 II 受体拮抗剂为联苯四唑化合物或联苯羧酸化合物，血管紧张素转换酶抑制剂为四氢硫氮草化合物、脯氨酸化合物、哒嗪并二氮草化合物、甘氨酸化合物、咪唑烷化合物或异喹啉化合物。
25

（2）药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦、坎迪沙坦、缬沙坦、依波沙坦、替莫普利、卡托普利，依那普利、赖诺普利、西拉普利、地拉普利、阿拉普利、咪达普利及奎那普利。
30

（3）药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦、坎迪沙坦、缬沙坦、

依波沙坦、替莫普利、卡托普利及依那普利。

(4) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦、坎迪沙坦及替莫普利。

5 (5) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦及坎迪沙坦。

(6) 药物组合物，其有效成分，血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂为 CS-866。

10 (7) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自血管紧张素 II 受体拮抗剂。

(8) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦、坎迪沙坦、缬沙坦及依波沙坦。

15 (9) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自血管紧张素转换酶抑制剂。

(10) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂为替莫普利。

(11) 药物组合物，其有效成分的胰岛素抵抗性改善剂选自四氢噻唑二酮化合物、噁唑烷二酮化合物或噁二唑烷二酮化合物。

20 (12) 药物组合物，其有效成分的胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮和 BRL-49653。

(13) 药物组合物，其有效成分的胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮及吡格列酮。

25 (14) 药物组合物，其有效成分，胰岛素抵抗性改善剂是曲格列酮。

另外，作为本药物组合物的有效成分，血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂可在 (1) - (10) 中选择，胰岛素抵抗性改善剂在 (11) - (14) 中选择，这样任意组合得到的药物组合物是较为合适的。可以列举以下例子：

30 (15) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦、坎迪沙坦、缬沙坦、依波沙坦、替莫普利、卡托普利，依那普利、赖诺普利、西拉普利、

地拉普利、阿拉普利、咪达普利及奎那普利；胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮和 BRL-49653。

5 (16) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦、坎迪沙坦、缬沙坦、依波沙坦、替莫普利、卡托普利及依那普利；胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮和 BRL-49653。

(17) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦、坎迪沙坦及替莫普利组成；胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮及吡格列酮。

10 (18) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦及坎迪沙坦；胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮及吡格列酮。

15 (19) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂为 CS-866；胰岛素抵抗性改善剂选自曲格列酮及吡格列酮。

(20) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂选自 CS-866、氯沙坦及坎迪沙坦；胰岛素抵抗性改善剂是曲格列酮。

20 (21) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂是 CS-866；胰岛素抵抗性改善剂是曲格列酮。

(22) 药物组合物，其有效成分的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂是替莫普利；胰岛素抵抗性改善剂是曲格列酮。

25

[发明效果]

本发明中的药物组合物（特别用于预防和治疗动脉硬化的药物组合物）的有效成分，是从血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中选择的一种或两种以上的药物，与在胰岛素抵抗性改善剂中选择的一种或两种以上的药物组合而成的，对大动脉的动脉硬化有较好的抑制效果；对在四肢关节部位发病的黄变也有较好的抑制效果，同时也降低了毒性。作为动脉硬化症的预防剂或治疗剂（特别

30

作为治疗剂)或黄变的预防剂和治疗剂(特别是治疗剂),都是很有有效的。

根据本发明,将血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂药物和胰岛素抵抗性改善剂组合使用时,与各个组分单独使用相比,有较好的效果。另外,即使二种系统的药物不同时在体内存在,也能达到这样的效果。

即二种系统的药物没有同时达到血药浓度,也能显示这样的效果。根据推测,本发明中使用的药物都到达体内受体,相当于接通了体内的开关,因此,服药后,即使时间对于血药浓度已经没有作用时,事实上开关已经接通,一种系统的药物已经起到了预防和治疗动脉硬化的效果。在这样的状态下,服用另一系统的药物,对预防和治疗动脉硬化起到了加强的效果。与开始服用的药物相加,达到更好的效果。当然,临床上同时给予两种系统的药物是很方便的,因此由血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂组成的药物,可以作为配合剂使用。在制剂技术上,两种药物不能同时物理性混合时,也可以单独使用。另外如前所述,两种药物即使不同时使用,也能达到较好的效果。而且也可以将单剂分不同时间先后给予。为了使二系统的药物能起到较好的效果,已在临床上通过动物试验确认了二系统药物的投药间隔的最大限度。

[工业应用可能性]

本发明中使用的由血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂组成的药物,与胰岛素抵抗性改善剂的给药方法,一般是经口给药。因此二系统的药物可以分别单独给予,也可以物理性混合以一个单位的形式给予。有关的给予形态例如:散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂等,可通过普通的制剂技术制得。

本发明中使用的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂和胰岛素抵抗性改善剂的给药量和给药比例,根据不同药物的活性,患者的症状、年龄、体重等种种条件的不同,有很大程度的不同。例如,以胰岛素抵抗性改善剂为例,曲格列酮和 BRL-49653 用于糖尿病性模型动物,因其在体内的活性不同,这两种药物在给药量上也有 1 倍或 1 倍以上的不同。另外,血管紧张素 II 受体拮抗剂及

血管紧张素转换酶抑制剂组成的药物和胰岛素抵抗性改善剂，都有其本来的用途，如降血压剂及糖尿病治疗剂，与其用量相比，在本发明中预防和治疗动脉硬化的用量有所降低。这两种药物由于可以并用，从而达到更好的效果，其用量还可以减少。例如，CS-866 和曲格列酮，其本来的作用是降血压药和糖尿病治疗药，成人的用量（mg 药量/日）约为 5-100mg 及约 10-2000mg，而以本发明为目的的用量则相对较低，分别约为 1-80mg 及约 1-1000mg。

如上所述，本发明中使用的血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂组成的药物和胰岛素抵抗性改善剂的用量有很大程度的改变，一般而言，其成人的用量（mg 药量/日）各约为 0.5-100mg 及约 0.05-1500mg。

两系统药物给药的比例仍有很大程度的变化，一般而言，血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂组成的药物和胰岛素抵抗性改善剂的给药比例，根据重量比，在 1:200 至 200:1 的范围内。

根据本发明，血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂组成的药物和胰岛素抵抗性改善剂各自按上述的给药量，一日一次，也可以分成数次，或同时或不同时间给药。

[发明的优选实施方案]

以下例举了实施例和制剂例，更详细地说明本发明，但是本发明并不局限于此范围内。

[实施例 1]

抑制动脉硬化症的恶化作用

用 2-3 个月的 WHHL 兔[Watanabe 遗传性高血脂症兔:上述 (Biochimica et Biophysica Acta) 等]4 至 7 只作为一组，一定量的药物于 32 周内经口给予。另外每只的进食量限制为 120g/日。服用药物前的瞬间及服药开始后 4、8、12、16、20、24、28 及 32 周时取血，测定总胆固醇值 (mg/dl)，认为任一服药组与未服药对照组相比均没有出现变化。另外，32 周时解剖受试动物，调查了主动脉病变面积率 (%) 及指关节的黄变发生率 (%)。结果见表 1 及表 2。

[表 1]

主动脉病变面积率

实验序号	试验化合物	给药量 (mg/kg)	动物 数	病变面积率 (%)			
				弓部	胸部	腹部	全身
5	1 CS-866	1					
	+ 曲格列酮	25	5	52±10	9±3	13±2	21±4
10	CS-866	1	6	68±10	26±8	19±5	34±7
	曲格列酮	25	7	80±7	57±12	32±8	54±9
	对照组	-	7	83±6	59±7	39±4	56±4

[表 2]

指关节的黄变发生率

实验序号	试验化合物	给药量 (mg/kg)	动物 数	黄变发生率 (%)		
				前肢	后肢	合计
20	1 CS-866	1				
	+ 曲格列酮	25	4	75	63	69
25	CS-866	1	6	100	100	100
	曲格列酮	25	7	93	86	89
	对照组	-	7	100	100	100
30						

[实施例 2]

抑制动脉硬化症的恶化作用

用 2-3 个月的 WHHL 兔[Watanabe 遗传性高血脂症兔:上述 (Biochimica et Biophysica Acta) 等]5 至 7 只作为一组, 一定量的药物于 31 周内经口给予。另外每只的进食量限制为 100g/日。服用药物前的瞬间及服药开始后 8、16、24、及 31 周时取血, 测定总胆固醇值 (mg/dl), 认为任一服药组与未服药对照组相比均没有出现变化。另外, 31 周时解剖受验动物, 调查了主动脉病变面积率 (%) 及指关节的黄变发生率 (%)。结果见表 3 及表 4。

10 [表 3]

主动脉病变面积率

实验序号	试验化合物	给药量 (mg/kg)	动物 数	病变面积率 (%)			
				弓部	胸部	腹部	全身
15	2 CS-866	0.5					
	+ 曲格列酮	20	6	62±8	29±10	24±6	36±7
20	3 CS-866	0.5					
	+ BRL-49653	2.5	5	52±5	32±7	25±5	34±5
25	CS-866	0.5	7	66±5	41±10	32±8	44±7
	曲格列酮	20	7	65±6	62±12	32±6	52±8
	BRL-49653	2.5	6	83±2	54±12	29±4	52±5
	对照组	-	7	84±5	59±9	32±11	54±8

30

[表 4]

指关节的黄变发生率

5	实验序号	试验化合物	给药量 (mg/kg)	动物 数	黄变发生率(%)		
					前肢	后肢	合计
10	4	坎迪沙坦	1				
		+ 曲格列酮	25	7	86	86	86
		坎迪沙坦	1	7	100	100	100
		曲格列酮	25	7	100	86	93
		对照组	-	7	100	100	100

[制剂例 1]

片剂

20	CS - 866	4.0mg
	曲格列酮	100.0
	乳糖	244.0
	玉米淀粉	50.0
	硬脂酸镁	2.0
25		400 mg

将上述粉末混合，用压片机压片，制成每片 400mg 的片剂。
此片剂如有必要，可包糖衣。