

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 93102081

※ 申請日期： 93. 1. 30.

※IPC 分類： A61K 31/4422, 31/4178
A61P 3/10, 9/00, 9/04

壹、發明名稱：(中文/英文)

治療動脈硬化及高血壓症之醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THERAPEUTIC TREATMENT OF
ARTERIOSCLEROSIS AND HYPERTENSION

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章) ID：

第一三共股份有限公司(第一三共株式会社)

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

代表人：(中文/英文)(簽章)

庄田隆

SHODA, TAKASHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

〒103-8426 東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號

3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

國 籍：(中文/英文)

日本

Japan

參、發明人：(共 4 人)

100年 7月 29日 修(改)正本

P2~30

姓 名：(中文/英文) ID：

- 1.堀内正嗣/HORIUCHI, MASATSUGU
- 2.岩井將/IWAI, MASARU
- 3.佐田登志夫/SADA, TOSHIO
- 4.水野誠/MIZUNO, MAKOTO

住居所地址：(中文/英文)

- 1.日本國愛媛縣溫泉郡重信町志津川 154 番 1 號 サントノーレ 503 號
503, Santonore, 154-1, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime Japan
- 2.日本國愛媛縣溫泉郡重信町志津川 454 愛媛大学重信宿舍 136 號
136, Ehime Daigaku Shigenobu Syukusha, 454, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun,
Ehime Japan
- 3.日本國東京都品川區廣町 1 丁目 2 番 58 號 三共株式会社内
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED
1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
- 4.同上 3.

國 籍：(中文/英文)

- 1.~4.日本
Japan

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.日本 2003.01.31 特願 2003-022990
- 2.日本 2003.02.07 特願 2003-030830
- 3.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

參、發明人：(共 4 人)

100年 7月 29日 修(改)正本

P2~30

姓 名：(中文/英文) ID：

- 1.堀内正嗣/HORIUCHI, MASATSUGU
- 2.岩井將/IWAI, MASARU
- 3.佐田登志夫/SADA, TOSHIO
- 4.水野誠/MIZUNO, MAKOTO

住居所地址：(中文/英文)

- 1.日本國愛媛縣溫泉郡重信町志津川 154 番 1 號 サントノーレ 503 號
503, Santonore, 154-1, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime Japan
- 2.日本國愛媛縣溫泉郡重信町志津川 454 愛媛大学重信宿舍 136 號
136, Ehime Daigaku Shigenobu Syukusha, 454, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun,
Ehime Japan
- 3.日本國東京都品川區廣町 1 丁目 2 番 58 號 三共株式会社内
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED
1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
- 4.同上 3.

國 籍：(中文/英文)

- 1.~4.日本
Japan

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.日本 2003.01.31 特願 2003-022990
- 2.日本 2003.02.07 特願 2003-030830
- 3.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

3.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明為有關預防及/或治療動脈硬化之醫藥。

又本發明為有關預防及/或治療高血壓症，心臟疾病[心絞痛，心肌梗塞，心律不整(包括猝死)，心臟衰竭或心肥大]，腎臟疾病(糖尿病性腎症，腎小球腎炎或腎硬化症)或腦血管性疾病(腦梗塞或腦出血)之醫藥。

【先前技術】

現在，鈣拮抗劑及腎酵素・血管緊縮素系之抑制藥在臨床泛用於高血壓之治療及預防之醫藥。鈣拮抗劑有種種系列之藥劑使用，尤其 1,4-二氫吡啶系化合物之氨氯地平(amlodipine)，別尼地平(benidipine)，尼妥聯地平(nitrendipine)，嗎尼地平(manidipine)，尼卡地平(nicardipine)，尼費地平(nifedipine)，尼索地平(nisoldipine)，西路尼地平(cilnidipine)，列卡尼地平(lercanidipine)，尼克地平(nigludipine)，尼莫地平(nimodipine)，阿拉尼地平(aranidipine)，也何尼地平(efonidipine)，巴路尼地平(balnidipine)，飛洛地平(felodipine)，尼巴地平(nilvadipine)，及阿折地平(azelnidipine)等為持續性之鈣拮抗劑，當作高血壓症之第一選擇藥在臨床汎用。至於腎酵素血管緊縮素系之抑制藥，以血管緊縮素 II 受體拮抗劑無見諸從來之血管緊縮素變換酵素(ACE)抑制劑之咳等副作用，且對心血管或腎臟之障害有保護效果而使用擴大。但，這些既存之 1 種藥劑不能將患者

之血壓充分控制。

鈣拮抗劑不只有血管擴張作用，且有鈉利尿作用，故對體液貯留性(腎酵素非依存性)高血壓也有效。又，血管緊縮素 II 受體拮抗劑對腎酵素依存性高血壓特別有效，且有優異之臟器保護效果。故藉鈣拮抗劑與血管緊縮素 II 受體拮抗劑之併用，不拘高血壓之病因，可期待安定且充分之降壓治療。

將鈣拮抗劑及血管緊縮素 II 受體拮抗劑組合之醫藥有種種提案(例如，國際公開第 01/15674 號手冊，國際公開第 01/78699 號手冊，國際公開第 02/43807 號手冊，國際公開第 01/76632 號手冊，國際公開第 01/74390 號手冊，特表 2002-524408 號公報，國際公開第 92/10097 號手冊，特公平 7-035372 號公報，英國專利申請公開 2268743 號說明書，特開平 6-56789 號公報，特開平 5-155867 號公報，美國專利申請公開第 2001/0004640 號說明書，美國專利第 6204281 號說明書，專利第 3057471 號公報，專利第 2930252 號公報，特表 2002-507213 號公報，特表 2001-513498 號公報，特表 2000-508632 號公報，特公平 7-91299 號公報，特公平 7-14939 號公報，特開平 6-65207 號公報，特開平 5-213894 號公報，特表 2002-518417 號公報，特表 2002-506010 號公報，及特表 2001-522872 號公報)，這些中若干刊行物揭示由兩者之組合，達成更所望降壓作用。但從未知將本發明之特定之血管緊縮素 II 受體拮抗劑與特定之鈣拮抗劑併用之例。

一方面，動脈硬化之初期病變之特徵為在中或大動脈之病

的內膜肥厚，內皮傷害，血管平滑肌細胞(VSMC)往內膜遊走與增殖，及往細胞內之脂質蓄積(泡沫細胞)等。又在與動脈硬化之進展相關之高血壓等之病態，已知與血管相關之種種負荷反應而血管壁之細胞構築變化，起血管之再造。血管再造乃指對血流量變化及血管壁張力之變化等血行動態變化所致之血管構造上之變化。暗示在此過程，除成長因子及細胞激動素等物質之外，血管激動物質也參與。例如，屬於內皮由來之血管收縮因子之血管緊縮素 II 對血管平滑肌細胞有增殖促進作用(臨床醫, Vol.21,1924,1995)，但已知係對再造有促進作用之物質(醫學之進步, Vol.193,361,2000)。

尤其，由動脈硬化之發生進展之機制仍未充分解明，血管再造之機制也甚多不明。血管緊縮素 II 受體拮抗劑與血管再造之關連雖有報告(Circulation,104,2716,2001)，但有關鈣拮抗劑予以動脈硬化性病變予血管傷害之影響及機制殆無解明，對由鈣拮抗劑與血管緊縮素 II 受體拮抗劑之組合之動脈硬化之預防及治療效果殆無報告。尤其，鈣拮抗劑之作用與腎酵素—血管緊縮素系之相關及兩藥劑效果之相乘性，則在治療面雖也為重要問題，仍多未明。

又以經皮冠狀動脈形成術(PTCA)及支架術為首之冠狀動脈介入(PCI)因其低侵襲性，故現在之虛血性心疾病之治療佔有中心地位，術後數個月個以 30~45%之比例發生再狹窄造成問題。PCI 後之再狹窄之機序，除平滑肌細胞群之增殖及由這些產生之細胞外基質蓄積所致之新生內膜之增生及肥厚之外，遠隔期之全血管徑之縮小(即再造)受重視

(Coronary Intervention, Vol.1,12; 臨床醫, Vol.21,1924,1995)。在此狀況下，殷望開發能有效預防 PCT 後之血管再狹窄之醫藥，但仍未開發高效發揮之藥劑。

【發明內容】

本發明之課題為提供預防及/或治療動脈硬化之醫藥。更具體而言，提供能抑制血管平滑肌增殖及新生內膜形成之醫藥為本發明之課題。又，本發明之另一課題為提供有效抑制血管再造，預防動脈硬化之進展及 PCI 後之再狹窄之醫藥。

又，本發明之另一課題為提供預防或治療高血壓症或高血壓症由來之疾病之醫藥。更具體而言為提供預防及/或治療高血壓症，心臟疾病[心絞痛，心肌梗塞，心律不整(包括猝死)，心臟衰竭或心肥大]，腎臟疾病(糖尿病性腎症，腎小球腎炎或腎硬化症)或腦血管性疾病(腦梗塞或腦出血)之醫藥(尤其預防或治療高血壓症之醫藥)。

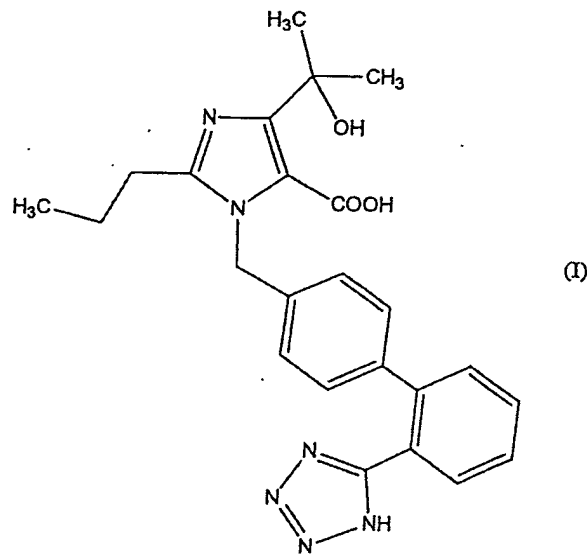
本發明者為解決上述課題而致力研究之結果，發現將特定之鈣拮抗劑與特定之血管緊縮素 II 受體拮抗劑予以組合，強力抑制可血管平滑肌增殖及新生內膜形成，及達成其抑制作用兩者呈相乘作用，以少於兩者各別有效用量呈現優異之抑制效果。本發明者更藉上述組合發現血管再造顯著抑制，此醫藥對 PCI 後之再狹窄之抑制極為有效。

本發明者更藉上述特定之血管緊縮素 II 受體拮抗劑與特定之鈣拮抗劑之組合，發現達成優異之血壓下降作用。另，本發明者發現此醫藥對高血壓症，心臟疾病[心絞痛，心肌梗塞，心律不整(包括猝死)，心臟衰竭或心肥大]，腎臟疾病(糖

尿病性腎症，腎小球腎炎或腎硬化症)或腦血管性疾病(腦梗塞或腦出血)之預防及/或治療極為有效。本發明乃基於這些知見完成。

即，本發明為預防及/或治療動脈硬化之醫藥，內含有效成分為下述成分：

(A)選自如下式(I)：



化合物及其藥理容許酯，及藥理容許鹽之血管緊縮素 II 受體拮抗劑；及

(B)選自 1,4-二氫吡啶系化合物及藥理容許鹽之鈣拮抗劑。

又從本發明之另一觀點而言，係提供以上述成分(A)及成分(B)為有效成分而用以抑制血管平滑肌細胞增殖之醫藥，以上述成分(A)及成分(B)為有效成分而抑制血管新生內膜形成之醫藥，及以上述成分(A)及成分(B)為有效成分而抑制血管再造之醫藥。這些醫藥可用於預防例如，冠狀動脈介入後之再狹窄之醫藥。從此觀點而言，本發明提供以成分(A)及成分(B)為有效成分之預防冠狀動脈介入後再狹窄之醫藥。

本發明更提供預防及/或治療高血壓症或高血壓症由來之疾病之醫藥，係以下述成分：

(A)上述式(I)化合物及其藥理容許酯，及藥理容許鹽所選之血管緊縮素 II 受體拮抗劑；及

(B)1,4-二氫吡啶系化合物及藥理容許鹽所選之鈣拮抗劑為有效成分含有之醫藥；及

預防及/或治療心臟疾病[心絞痛，心肌梗塞，心律不整(包括猝死)，心臟衰竭，或心肥大等]，腎臟疾病(糖尿病性腎症，腎小球腎炎，或腎硬化症等)，或腦血管性疾病(腦梗塞或腦出血等)之醫藥，係以下述成分：

(A)上述式(I)化合物及其藥理容許酯，及藥理容許鹽所選之血管緊縮素 II 受體拮抗劑；及

(B)1,4-二氫吡啶系化合物及藥理容許鹽所選之鈣拮抗劑為有效成分含有之醫藥。

依上述各發明之適宜態樣，提供上述醫藥以成分(A)及成分(B)之兩者為有效成分醫藥組成物。此醫藥組成物也可含 1 種或 2 種以上製劑用添加物。依上述各發明之另一適宜態樣，可提供將成分(A)及成分(B)同時，或將成分(A)及成分(B)改變時間來投與之上述醫藥。

又依上述各發明之更適宜態樣，提供血管緊縮素 II 受體拮抗劑為(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基甲基]咪唑-5-羧酸酯(以下在本說明書有時稱「噁美撒旦·美多奇索米 (olmesartan·medoxomil)」)之上述醫藥；鈣拮抗劑為選自(±)-2-

胺基-1,4-二氫-6-甲基-4-(3-硝苯基)-3,5-吡啶二羧酸 3(1-二苯甲基吡啶-3-基)酯 5-異丙酯(以下在本說明書有時稱「阿折地平」), 氮氮地平, 別尼地平, 尼妥聯地平, 嗎尼地平, 尼卡地平, 尼費地平, 尼索地平, 西路尼地平, 列卡尼地平, 尼克地平, 尼莫地平, 阿拉尼地平, 也何尼地平, 巴路尼地平, 飛洛地平, 及尼巴地平之鈣拮抗劑之上述醫藥;及鈣拮抗劑為阿折地平之上述醫藥。

從本發明之另一觀點, 提供上述為製造醫藥使用選自上述式(I)之化合物及其藥理容許酯, 及藥理容許鹽之血管緊縮素 II 受體拮抗劑;為製造上述醫藥使用選自 1,4-二氫吡啶系化合物及藥理容許鹽之鈣拮抗劑。

又依本發明, 提供動脈硬化之預防及/或治療方法, 包括將上述成分(A)及成分(B)之預防及/或治療有效量投與包括人等哺乳類動物之方法;在包括人等哺乳類動物之活體內抑制血管平滑肌細胞增殖之方法, 包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法;在人等哺乳類動物之活體內抑制血管新生內膜形成之方法, 包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法;在人等哺乳類動物之活體內抑制血管再造之方法, 包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法;及預防冠狀動脈介入後再狹窄之方法, 包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法。宜上述各發明中, 成分(A)及成分(B)之組合中各成分之有效量為成分(A)及成分(B)各單獨使用時有效用量之下限附近或比此更低量。

又本發明提供預防及/或治療高血壓症或高血壓症由來之疾病之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之預防及/或治療有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療高血壓症之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療心臟疾病之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療心絞痛之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療心肌梗塞之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療心律不整之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防猝死之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療心臟衰竭之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療心肥大之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療腎臟疾病之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療糖尿病性腎症之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療腎小球腎炎之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療腎硬化症之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法；預防或治療腦血管性疾病之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳

類動物之方法；預防或治療腦梗塞之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物方法；及/或預防或治療腦出血之方法，包括將上述成分(A)及成分(B)之有效量投與人等哺乳類動物之方法。

【實施方式】

本發明之醫藥以(A)選自上述式(I)化合物及其藥理容許酯，及藥理容許鹽之血管緊縮素 II 受體拮抗劑；及(B)選自1,4-二氫吡啶系化合物及藥理容許鹽之鈣拮抗劑為有效成分為特徵。

上述式(I)化合物〔4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基甲基]咪唑-5-羧酸〕為公知，可依例如，特開平 5-78328 號公報(美國專利第 5,616,599 號說明書)等記載之方法容易獲得。上述式(I)化合物之藥理容許鹽之種類無特限，業者可適宜選擇。上述式(I)化合物之藥理容許鹽可為例如，鈉鹽，鉀鹽，鋰鹽等鹼金屬鹽，鈣鹽，鎂鹽等鹼土金屬鹽，鋁鹽，鐵鹽，鋅鹽，銅鹽，鎳鹽，鈷鹽等金屬鹽；或銨鹽，第三辛胺鹽，二苳胺鹽，嗎啉鹽，葡萄糖胺鹽，苯甘胺酸烷酯鹽，乙二胺鹽，N-甲基葡萄糖胺鹽，胍鹽，二乙胺鹽，三乙胺鹽，二環辛胺鹽，N,N'-二苳乙二胺鹽，氯普羅卡因鹽，普羅卡因鹽，二乙醇胺鹽，N-苳基苯乙胺鹽，哌啶鹽，四甲基銨鹽，參(羥基甲基)胺基甲烷鹽等胺鹽等，但不限於這些。宜用鹼金屬鹽，尤其宜用鈉鹽。

上述式(I)化合物之藥理容許酯乃指上述式(I)化合物之羧酸部分被酯化之化合物。藥理容許酯之種類無特限，業者可

適宜選擇。該酯宜在活體內以加水分解等生物學方法開裂者。構成該酯之基(該酯以-COOR表示時以R表示之基)可爲例如，甲氧甲基，1-乙氧乙基，1-甲基-1-甲氧乙基，1-(異丙氧基)乙基，2-甲氧乙基，2-乙氧乙基，1,1-二甲基-1-甲氧甲基，乙氧甲基，丙氧甲基，異丙氧甲基，丁氧甲基，第三丁氧甲基等 C1-C4 烷氧 C1-C4 烷基，2-甲氧乙氧甲基等 C1-C4 烷氧基化 C1-C4 烷氧基 C1-C4 烷基，苯氧甲基等 C6-C10 芳氧基 C1-C4 烷基，2,2,2-三氯乙氧基甲基，雙(2-氯乙氧基)甲基等鹵化 C1-C4 烷氧基 C1-4 烷基，甲氧羰甲基等 C1-C4 烷氧羰基 C1-C4 烷基，氰甲基，2-氰乙基等氰基 C1-C4 烷基，甲硫甲基，乙硫甲基等 C1-C4 烷基硫甲基，苯硫甲基，萘硫甲基等 C6-C10 芳硫甲基，2-甲磺醯乙基，2-三氟甲磺醯乙基等可有鹵素取代之 C1-C4 烷磺醯基 C1-C4 低烷基，2-苯磺醯乙基，2-甲苯磺醯乙基等 C6-C10 芳磺醯基 C1-C4 烷基，甲醯氧甲基，乙醯氧基基，丙醯氧甲基，丁醯氧甲基，特戊醯氧甲基，戊醯氧甲基，異戊醯氧甲基，己醯氧甲基，1-甲醯氧乙基，1-乙醯氧乙基，1-丙醯氧乙基，1-丁醯氧乙基，1-特戊醯氧乙基，1-戊醯氧乙基，1-異戊醯氧乙基，1-己醯氧乙基，2-甲醯氧乙基，2-乙醯氧乙基，2-丙醯氧乙基，2-丁醯氧乙基，2-特戊醯氧乙基，2-戊醯氧乙基，2-異戊醯氧乙基，2-己醯氧乙基，1-甲醯氧丙基，1-乙醯氧丙基，1-丙醯氧丙基，1-丁醯氧丙基，1-特戊醯氧丙基，1-戊醯氧丙基，1-異戊醯氧丙基，1-己醯氧丙基，1-乙醯氧丁基，1-丙醯氧基丁基，1-丁醯氧丁基，1-特戊醯氧丁基，

1-乙醯氧戊基，1-丙醯氧戊基，1-丁醯氧戊基，1-特戊醯氧戊基，1-特戊醯氧己基等 C1-C7 脂族醯氧基 C1-C4 烷基，環戊羧氧甲基，環己羧氧甲基，1-環戊醯羧氧乙基，1-環己羧氧乙基，1-環戊羧氧丙基，1-環己羧氧丙基，1-環戊羧氧丁基，1-環己羧氧丁基等 C5-C6 環烷羧氧基 C1-C4 烷基，苄醯氧甲基等 C6-C10 芳羧氧基 C1-C4 烷基，甲氧羧氧甲基，1-(甲氧羧氧基)乙基，1-(甲氧羧氧基)丙基，1-(甲氧羧氧基)丁基，1-(甲氧羧氧基)戊基，1-(甲氧羧氧基)己基，乙氧羧氧甲基，1-(乙氧羧氧基)乙基，1-(乙氧羧氧基)丙基，1-(乙氧羧氧基)丁基，1-(乙氧羧氧基)戊基，1-(乙氧羧氧基)己基，丙氧羧氧甲基，1-(丙氧羧氧基)乙基，1-(丙氧羧氧基)丙基，1-(丙氧羧氧基)丁基，異丙氧羧氧甲基，1-(異丙氧羧氧基)乙基，1-(異丙氧羧氧基)丁基，丁氧羧氧甲基，1-(丁氧羧氧基)乙基，1-(丁氧羧氧基)丙基，1-(丁氧羧氧基)丁基，異丁氧羧氧甲基，1-(異丁氧羧氧基)乙基，1-(異丁氧羧氧基)丙基，1-(異丁氧羧氧基)丁基，第三丁氧羧氧甲基，1-(第三丁氧羧氧基)乙基，戊氧羧氧甲基，1-(戊氧羧氧基)乙基，1-(戊氧羧氧基)丙基，己氧羧氧甲基，1-(己氧羧氧基)乙基，1-(己氧羧氧基)丙基等 C1-C6 烷氧羧氧基 C1-C4 烷基，環戊氧羧氧甲基，1-(環戊氧羧氧基)乙基，1-(環戊氧羧氧基)丙基，1-(環戊氧羧氧基)丁基，環己氧羧氧基甲基，1-(環己氧羧氧基)乙基，1-(環己氧羧氧基)丙基，1-(環己氧羧氧基)丁基等 C5-C6 環烷氧羧氧基 C1-C4 烷基，(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基，(5-乙基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基，(5-

丙基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基，(5-異丙基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基，(5-丁基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基等[5-(C1-C4 烷基)-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基]甲基，(5-苯基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基，[5(4-甲苯基)-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基]甲基，[5-(4-甲氧苯基)-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基]甲基，[5-(4-氟苯基)-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基]甲基，[5-(4-氯苯基)-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基]甲基等[5-(C1-C4 烷基，C1-C4 烷氧基或可有鹵素取代之苯基)-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基]甲基或酞基，二甲酞基，二甲氧酞基等可有 C1-C4 烷基或 C1-C4 烷氧基取代之酞基等。宜特戊醯氧甲基，酞基，或(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基，尤宜(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基。

上述式(I)化合物之酯形成藥理容許鹽時，藥理容許鹽之種類可由業者適宜選擇，無特別限定。可為例如，氫氟酸鹽，鹽酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽等氫鹵酸鹽；硝酸鹽；過氯酸鹽；硫酸鹽；磷酸鹽；甲磺酸鹽，三氟甲磺酸鹽，乙磺酸鹽等可有鹵素取代之 C1-C4 烷磺酸鹽；苯磺酸鹽，對甲苯磺酸鹽等可有 C1-C4 烷基取代之 C6-C10 芳磺酸鹽；乙酸，蘋果酸，富馬酸鹽，丁二酸鹽，檸檬酸鹽，酒石酸鹽，草酸鹽，馬來酸鹽等 C1-C6 脂肪酸鹽；或甘胺酸鹽，離胺酸鹽，精胺酸鹽，鳥胺酸鹽，麩胺酸鹽，天冬胺酸鹽等胺基酸鹽等。宜鹽酸鹽，硝酸鹽，硫酸鹽，或磷酸鹽，尤宜鹽酸鹽。

當作成分(A)使用之血管緊縮素 II 受體拮抗劑宜用上述式(I)化合物或其藥理容許酯，尤宜上述式(I)化合物之藥理容

許酯，更宜上述式(I)化合物之特戊鹽氧甲酯，酞酯，或(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲酯。最好(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基甲基]咪唑-5-羧酸酯。選自上述式(I)化合物及其藥理容許酯，及藥理容許鹽之物質也可用水合物或溶劑合物。

使用上述式(I)化合物之其藥理容許酯時，該酯化合物可有1或2以上不對稱碳之情形，也可將基於該不對稱碳之純形態之光學異構物或非對映異構物等立體異構物，或立體異構物之任意混合物或消旋體等當作成分(A)使用。

包括當作成分(B)使用之1,4-二氫吡啶系化合物之鈣拮抗劑乃以分子內有1,4-二氫吡啶部分構造或與其化學上等價之部分構造為特徵之鈣拮抗劑。包括1,4-二氫吡啶系化合物之鈣拮抗劑有種種藥劑之提案，而實際在臨床使用，故業者可將有本發明效果之適宜藥劑選擇。包括1,4-二氫吡啶系化合物之鈣拮抗劑可用例如，阿折地平，氮氫地平，別尼地平，尼妥聯地平，嗎尼地平，尼卡地平，尼費地平，尼索地平，西路尼地平，列卡尼地平，尼克地平，尼莫地平，阿拉尼地平，也何尼地平，巴路尼地平，飛洛地平，或尼巴地平等，但不限於這些。阿折地平可依特開昭 63-253082 號公報(美國專利第 4,772,596 號說明書)等記載之方法容易製造。又，氮氫地平可依美國專利第 4,572,909 號說明書或美國專利第 4,879,303 號說明書記載之方法容易製造。

1,4-二氫吡啶系化合物之藥理容許鹽之種類無特限，業者

可適宜選擇。藥理容許鹽可為酸加成鹽或鹼加成鹽。例如，鈉鹽，鉀鹽，鋰鹽等鹼金屬鹽，鈣鹽，鎂鹽等鹼土金屬鹽，鋁鹽，鐵鹽，鋅鹽，銅鹽，鎳鹽，鈷鹽等金屬鹽；或銨鹽，第三辛胺鹽，二苳胺鹽，嗎啉鹽，葡萄糖胺鹽，苯甘胺酸烷酯鹽，乙二胺鹽，N-甲基葡萄糖胺鹽，胍鹽，二乙胺鹽，三乙胺鹽，二環辛胺鹽，N,N'-二苳乙二胺鹽，氯普羅卡因鹽，普羅卡因鹽，二乙醇胺鹽，N-苳基苯乙胺鹽，哌啶鹽，四甲基銨鹽，參(羥甲基)胺甲烷鹽等胺鹽等鹼加成鹽；或氫氟酸鹽，鹽酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽等氫鹵酸鹽；硝酸鹽；過氯酸鹽；硫酸鹽；磷酸鹽；甲磺酸鹽，三氟甲磺酸鹽，乙磺酸鹽等可有鹵素取代之 C1-C4 烷磺酸鹽；苯磺酸鹽，對甲苯磺酸鹽等可有 C1-C4 烷基取代之 C6-C10 芳磺酸鹽；乙酸，蘋果酸，富馬酸鹽，丁二酸鹽，檸檬酸鹽，酒石酸鹽，草酸鹽，馬來酸鹽等 C1-C6 脂肪酸鹽；或甘胺酸鹽，離胺酸鹽，精胺酸鹽，鳥胺酸鹽，麩胺酸鹽，天冬胺酸鹽等胺基酸鹽等。但不限於這些。

包括 1,4 二氫吡啶系化合物之鈣拮抗劑也可用上述化合物或藥理容許鹽之水合物或溶劑合物。又包括 1,4-二氫吡啶系化合物之鈣拮抗劑有時在分子內有 1 或 2 個以上不對稱碳，基於該不對稱碳之純形態之光學異構物或非對映異構物等之立體異構物，或立體異構物之任意混合物或消旋體等也可當作成分(B)使用。成分(B)宜(±)-2-胺基-1,4-二氫-6-甲基-4-(3-硝苯基)-3,5-吡啶二羧酸 3-(1-二苳甲基吡啶-3-基)酯 5-異丙酯，(R)-2-胺基-1,4-二氫-6-甲基-4-(3-硝苯基)-3,5-

吡啶二羧酸 3-(1-二苯甲基吡啶-3-基)酯 5-異丙基酯，氦氦地平·苯磺酸鹽，或氦氦地平·馬來酸鹽。

本發明之醫藥乃如本說明書之實施例具體例示，成分(A)及成分(B)相乘作用來抑制血管新生內膜形成及血管平滑肌細胞增殖，結果可抑制血管再造。基於上述作用，本發明之醫藥可用於動脈硬化症之預防及/或治療，也可用於冠狀動脈介入後之再狹窄之預防。

本發明之醫藥即使為成分(A)及成分(B)各單獨使用時之有效用量下限附近或其以下之用量組合，也可達成優異之血管新生內膜形成抑制效果及血管平滑肌細胞增殖抑制效果之特徵。尤其各成分之單獨投與則無效果之低用量之組合。

又如說明書之實施例具體所示，本發明之醫藥因成分(A)及成分(B)相乘地作用而更有效使血壓下降。基於上述作用，本發明之醫藥可用於高血壓症，心臟疾病[心絞痛，心肌梗塞，心律不整(包括猝死)，心臟衰竭，或心肥大等]，腎臟疾病(糖尿病性腎症，腎小球腎炎，或腎硬化症等)或腦血管性疾病(腦梗塞或腦出血等)之預防及/或治療，宜用於治療。本發明之醫藥藉將血管緊縮素 II 受體拮抗劑及鈣拮抗劑組合使用，呈現出比各單獨投與時優異之效果。

本發明之醫藥也可將上述成分(A)及(B)之兩者當作有效成分調製成醫藥組成物(「合劑」之形態)。例如，混合兩者有效成分來調製成物理上 1 個單位投與形態。又也可將上述成分(A)及(B)調製成分別之單位投與形態，將這些投與形態之組合當作醫藥提供。後者之醫藥可將上述成分(A)及(B)同

時或變化時間投與之醫藥來使用。

本說明書中，成分(A)及(B)「同時」投與乃指兩成分大致同時投與，不可限定解釋為嚴密地同時投與之態樣。為同時投與之投與形態無特限，例如，將一方之成分經口投與，將他方之成分非經口投與之形態等也包含，尤宜將兩者之成分調製成單一組成物來投與。

本發明中，將成分(A)及(B)「隔時分別」投與乃指將兩者之成分於不同時間分別投與。隔時分別投與之投與形態無特限，例如，最初將血管緊縮素 II 受體拮抗劑投與，次在所定時間經過後將鈣拮抗劑投與之形態，或最初將鈣拮抗劑投與，次在所定時間之經過後將血管緊縮素 II 受體拮抗劑投與之形態等也包含，但不限於這些態樣。

本發明之醫藥除有效成分之上述成分(A)及(B)之外，必要時用適宜之藥理容許之賦形劑，滑澤劑，結合劑，崩壞劑，乳化劑，安定劑，矯味矯臭劑，稀釋劑等添加劑而依周知之方法調製成錠劑，膠囊劑，顆粒劑，散劑，或糖漿劑等適合經口投與之醫藥，或注射劑或坐劑等適合非經口投與之醫藥來投與。本發明之醫藥所含之成分(A)及(B)一般為經口投與之藥劑，故本發明之醫藥宜經口投與。

「賦形劑」可為例如，乳糖，白糖，葡萄糖，甘露糖醇或山梨糖醇等糖衍生物；玉米澱粉，馬鈴薯澱粉， α -澱粉或糊精等澱粉衍生物；結晶纖維素等纖維素衍生物；阿拉伯膠；葡聚糖；或三聚葡萄糖等有機系賦形劑；或輕質矽酸酐，合成矽酸鋁，矽酸鈣或偏矽酸鋁酸鎂等矽酸鹽衍生物；磷酸氫鈣等磷

酸鹽；碳酸鈣等碳酸鹽；或硫酸鈣等硫酸鹽等無機系賦形劑。

「滑澤劑」可為例如，硬脂酸；硬脂酸鈣或硬脂酸鎂等硬脂酸金屬鹽；滑石；膠狀矽石；蜂蠟或鯨蠟等蠟類；硼酸；己二酸；硫酸鈉等硫酸鹽；乙二醇；富馬酸；苯甲酸鈉；D,L-白胺酸；十二基硫酸鈉或十二基硫酸鎂等十二基硫酸鹽；矽酸酐或矽酸水合物等矽酸類；或上述澱粉衍生物。

「結合劑」可為例如，羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，聚乙烯吡咯啉酮，聚乙二醇，或與前述賦形劑同樣之化合物。

「崩壞劑」可為例如，低取代度羥丙基纖維素，羧甲基纖維素，羧甲基纖維素鈣或內部交聯羧甲基纖維素鈉等纖維素衍生物；交聯聚乙烯吡咯啉酮；或羧甲基澱粉或羧甲基澱粉鈉等化學修飾之澱粉，纖維素類。

「乳化劑」可為例如，膨土或矽酸鎂鋁等膠體性粘土；氫氧化鎂或氫氧化鋁等金屬氫氧化物；十二基硫酸鈉或硬脂酸鈣等陰離子界面活性劑；苄烷氯化銨等陽離子界面活性劑；或聚氧乙烯烷醚，聚氧乙烯山梨糖脂肪酸酯或蔗糖脂肪酸酯等非離子界面活性劑。

「安定劑」可為例如，對羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯等對羥苯甲酸酯類；氯丁醇，苄醇或苯乙醇等醇類；苄烷氯化銨；酚或甲酚等酚類；硫柳汞；去氫乙酸；或山梨酸。

「矯味矯臭劑」可為例如，糖精鈉或阿斯巴甜等甘味料；檸檬酸，蘋果酸或酒石酸等酸味料；或薄荷腦，檸檬或桔子等香料。

「稀釋劑」可為例如，乳糖，甘露糖醇，葡萄糖，蔗糖，

硫酸鈣，磷酸鈣，羥丙基纖維素，微結晶性纖維素，水，乙醇，聚乙烯乙二醇，丙烯酸乙二醇，甘油，澱粉，聚乙烯吡咯啉酮，偏矽酸鋁酸鎂或這些之混合物等通常當作稀釋劑者。

有效成分血管緊縮素 II 受體拮抗劑與鈣拮抗劑之投與量及投與比率可依個別藥劑之活性，患者之症狀，年齡，體重等種種條件而適宜選擇。其投與量依症狀，年齡等而異，經口投與時，各每回下限 0.1mg(宜 0.5mg)，上限 1000mg(宜 500mg)，非經口投與時每回下限 0.01mg(宜 0.05mg)，上限 100mg(宜 50mg)，對成人每日 1~6 回之程度，依症狀而同時或隔時分別投與。例如，成分(A)與成分(B)之投與量比率依重量比為 1:10000~10000:1 之範圍內，宜 1:1000~1000:1 之範圍內，尤宜 1:100~100:1 之範圍內。

本發明之醫藥當作動脈硬化之預防及/或治療使用時，一般宜適宜調整成投與後之成分(A)及成分(B)之血中濃度分別單獨有效血中濃度之下限附近或以下之濃度。

本發明之醫藥當作高血壓之預防及/或治療使用時，血管緊縮素 II 受體拮抗劑之容量可設定為低於本來用途降壓劑之通常用量，可藉併用鈣拮抗劑之優異效果而一般可將投與量大幅下降。

實施例

以下舉本發明之實施例來具體說明，但本發明之範圍不限於下述實施例。實施例中，將喹美撒旦・美多奇索米簡稱「喹美撒旦」。

例 1：動脈硬化抑制作用

(A)材料及方法

(1)縮帶血管損傷模式

動物使用 10 週齡之 C57BL/6 小白鼠。在一部分實驗使用 AT1a 受體基因缺損 (AT1aKO) 小白鼠。在小白鼠之股動脈周圍將聚乙烯管呈縮帶狀留置，來誘發炎症性血管傷害。在此傷害血管，檢討下列項目。對血管再造解析有關此模式之有用性已有報告 (Physiol.Genomics.,2,pp.13-30,2000;Circulation,104,pp.2716-2721,2001;Circulation,106,pp.847-853,2002)。

(2)新生內膜形成與 DNA 合成

製備縮帶留置 14 日後之傷害血管之石蠟切片，而施行 Elastica van Gieson 染色，將新生內膜及中膜之斷面積以畫像解析軟骨計測。血管平滑肌細胞之 DNA 合成之定量化乃在縮帶留置第 7 日之小白鼠投與 BrdU，算出其往細胞核之吸入指數。

(3)在野生型小白鼠將屬於 AT1 受體遮斷劑之喹美撒旦以浸透壓小泵浦腹腔內投與來施行上述(2)之測定，檢討喹美撒旦之用量依存性。在野生型小白鼠從縮帶留置術時起經口投與阿折地平後，施行上述(2)之測定，檢討阿折地平效果之用量依存性。

(4)在野生型小白鼠同時投與喹美撒旦及阿折地平之兩者來施行上述(2)之測定，併用投與之效果與單獨投與予以比較檢討。為使喹美撒旦與阿折地平分別單獨投與低有效用量之檢討而更明確觀察相乘效果，觀察單獨投與無效之用量之併

用效果。

(5)用老鼠培養血管平滑肌細胞，檢討由於血管緊縮素 II 刺激所致之 DNA 合成亢進(以 $[^3\text{H}]$ 胸苷吸入來測定)之喹美撒旦與阿折地平之併用效果。

(B)結果

(1) 在野生型小白鼠惹起縮帶血管傷害時，認定血管平滑肌細胞之 DNA 合成增加與增強新生內膜形成。此變化在 0.1 ~ 1.0mg/kg/日之範圍由於阿折地平投與不影響血壓而用量依存地抑制(第 1 圖及第 2 圖)。又，喹美撒旦也以不影響血壓之用量之 0.5 ~ 3.0mg/kg/日之範圍呈用量依存性之抑制作用(第 3 圖及第 4 圖)。在野生型小白鼠同時投與阿折地平 0.1mg/kg/日及喹美撒旦 0.5mg/kg/日(分別單獨則無顯著效果之用量)，則顯著抑制在縮帶傷害血管之血管平滑肌細胞之 DNA 合成增強及新生內膜形成(第 5 圖及第 6 圖)。由此結果顯示於活體內實驗，由於阿折地平及喹美撒旦之併用兩者相乘地作用，抑制血管平滑肌細胞之增殖且改善血管再造。

(2) 將上述相乘作用在活體外實驗檢討。如第 7 圖所示，在老鼠培養血管平滑肌細胞由於血管緊縮素 II 刺激之 DNA 合成亢進因阿折地平投與而用量依存地被抑制。將單獨無效之低用量阿折地平，與單獨無效之低用量喹美撒旦予以併用，則在培養血管平滑肌細胞之 DNA 合成顯著地被抑制(第 8 圖)。

例 2：降壓作用

在 56 隻 20 週齡雄性 SHR 高血壓自然發症老鼠 [Spontaneously Hypertensive Rat, SPF 級, 生產所: 星野試驗動物飼育所公司] 實施血壓測定用遙測計送信機 (TA11PA-C40, DATA SCIENCES, Inc.) 之埋入手術。俟從手術回復, 從 24 週齡開始血壓監視, 所有動物均將 0.5% 羧甲基纖維素鈉 (CMC-Na) 水溶液 (2ml/kg) 以 7 日連續 (1 日 1 回) 用經口導管經口投與。以從 0.5% CMC-Na 水溶液投與之第 5 日及 6 日之測定值為基準使血壓均勻地分為 7 群 (各群 8 隻) 動物 (群構成如表 1), 從 25 週齡起, 將 0.5% CMC-Na 水溶液 (2ml/kg 對照群) 或被驗物質懸浮在 0.5% CMC-Na 水溶液之液 (2ml/kg) 連日經口投與 14 日 (1 日 1 回), 觀察血壓之推移。群 6 及群 7 之血壓變化如表 2 (表中之數值乃示平均值 $\pm$ 標準偏差)。喹美撒旦與阿折地平之併用群確認優異之降壓作用。

表 1

- 群 1 對照群 (0.5%CMC-Na 水溶液)
- 群 2 噁美撒旦 (0.2mg/kg)
- 群 3 噁美撒旦 (1.0mg/kg)
- 群 4 阿折地平 (2.0mg/kg)
- 群 5 阿折地平 (5.0mg/kg)
- 群 6 噁美撒旦 (0.2mg/kg)+阿折地平 (2.0mg/kg)
- 群 7 噁美撒旦 (1.0mg/kg)+阿折地平 (5.0mg/kg)

表 2

被驗化合物 n		血 壓 (mmHg)			
		第 1 日	第 2 日	第 5 日	第 13 日
對照群	8	169.2±23.8	167.0±20.6	170.4±21.1	173.0±21.2
群 6	8	150.3±11.7	144.5±9.8	147.2±10.1	145.9±8.8
群 7	8	124.2±13.2	122.3±8.4	127.8±9.01	25.9±10.0

例 3: 降壓作用

將 12 週齡雄性脫輔基脂蛋白 E(ApoE)擊昏小白鼠分爲對照群 (0.5%羧甲基纖維素 (CMC)水溶液投與), 噁美撒旦 (3mg/kg)投與群, 阿折地平 (3mg/kg)投與群, 噁美撒旦 (3mg/kg)/阿折地平 (3mg/kg)併用群之 4 群 (各群 15 例), 經口投與藥物 24 週。又在所有群也從藥物投與開始時 (12 週齡)起給與高脂肪飼料 (含有 0.15%膽固醇, 15%無鹽奶油)。藥物投與第 23 週之投藥 21-24 小時後, 用老鼠。小白鼠用無加溫型非觀血式血壓計 (MODEL MK-2000, 室町機械公司) 測定收縮期血壓。結果如表 3 (表中數值乃示平均值±標準誤差)。

表 3

投與群	收縮期血壓 (mmHg)
對照群	129±3
噁美撒旦投與群	121±4
阿折地平投與群	127±4
噁美撒旦+阿折地平併用群	112±3

如上述結果所示，噁美撒旦/阿折地平併用群顯示未見諸單獨投與群之顯著降壓作用 ($p=0.0063$; Dunnet's 多重比較檢定)，與單獨投與群相較，其效果為相乘者 ($p=0.0065$; 2 元配置分散分析)。

製劑例 1

錠劑 (合劑)

噁美撒旦・美多奇索米	10.0mg
阿折地平	10.0mg
乳糖	278.0mg
玉米澱粉	50.0mg
硬脂酸鎂	2.0mg

混合上述處方之粉末，以打錠機打錠，作成 1 錠 350mg 之錠劑。此錠劑必要時，可予以糖衣。

產業上之利用可能性

本發明之醫藥可當作預防及/或治療動脈硬化及高血壓症之醫藥。

【圖式簡單說明】

第 1 圖乃示因投與 0.1~1.0mg/kg/日之屬於鈣拮抗劑之阿

折地平 (azelnidipine) 之血管平滑肌細胞而 DNA 合成被抑制。

第 2 圖乃示因投與 0.1 ~ 1.0 mg/kg/日之屬於鈣拮抗劑之阿折地平而血管新生內膜形成被抑制之結果。

第 3 圖乃示因投與 0.5 ~ 3.0 mg/kg/日屬於血管緊縮素 II 受體拮抗劑之喏美撒旦 (olmesartan) 而血管平滑肌細胞之 DNA 合成被抑制之結果。

第 4 圖乃示因投與 0.5 ~ 3.0 mg/kg/日屬於血管緊縮素 II 受體拮抗劑之喏美撒旦而新生內膜形成被抑制之結果。

第 5 圖乃示因阿折地平 0.1 mg/kg/日及喏美撒旦 0.5 mg/kg/日 (分別單獨則無顯著效果之用量) 同時投與而血管平滑肌細胞之 DNA 合成被抑制之結果。

第 6 圖乃示同時投與阿折地平 0.1 mg/kg/日及喏美撒旦 0.5 mg/kg/日 (分別單獨則無顯著效果之用量) 而新生內膜形成被抑制之結果。

第 7 圖乃示在老鼠培養血管平滑肌細胞因血管緊縮素 II 刺激之 DNA 合成亢進因投與阿折地平而用量依存地被抑制。

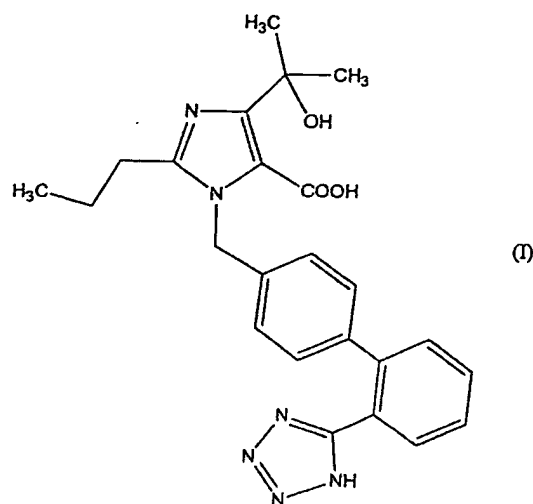
第 8 圖乃示併用阿折地平及喏美撒旦分別單獨無效果之低用量在培養血管平滑肌細胞之 DNA 合成顯著被抑制。

【主要元件符號說明】

無。

伍、中文發明摘要

預防及/或治療動脈硬化、高血壓症、心臟疾病、腎臟疾病、或腦血管性疾病之醫藥，內含有效成分為下述成分：(A)選自如下式(I)：



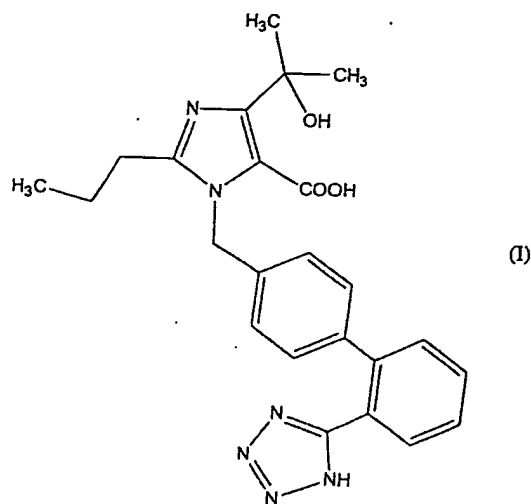
化合物及其藥理容許酯，及藥理容許鹽之血管緊縮素 II 受體拮抗劑(例如喹美撒旦·美多奇索米(olmesartan·medoxomil)等)；及(B)選自 1,4-二氫吡啶系化合物及藥理容許鹽之鈣拮抗劑(例如阿折地平(azelnidipine)等)。

陸、英文發明摘要

A medicament for prophylactic and/or therapeutic treating arteriosclerosis, hypertention, heart diseases, kidney diseases, or cerebral vessel diseases, which contains :

(A) an inhibitor of angiotensin II receptor(such as olmesartan medoxomil etc.) selected from a group consisting compounds of the formula

(I)

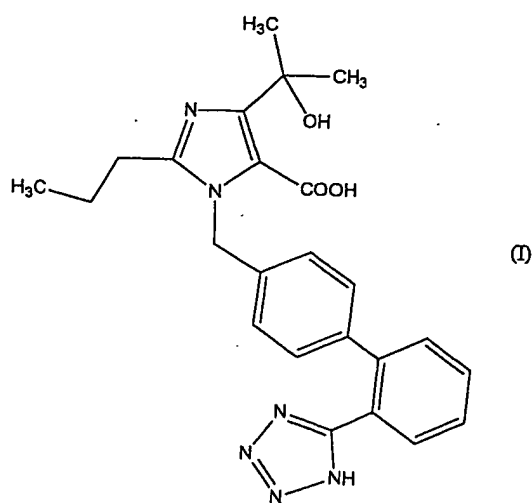


, and the pharmaceutically acceptable esters and the pharmaceutically acceptable salts thereof, and

(B)calcium antagonist(such as azelnidipine etc.) selected from a group consisting 1,4-dihydropyridine compounds and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

拾、申請專利範圍

(A)含有選自如下式(I)化合物、其藥理容許酯及藥理容許鹽組成之群之物質的血管緊縮素 II 受體拮抗劑：



4. 一種用於血管再造之抑制之醫藥組成物，含有如申請專利範圍第 1 項之成分 (A) 及成分 (B) 為有效成分。

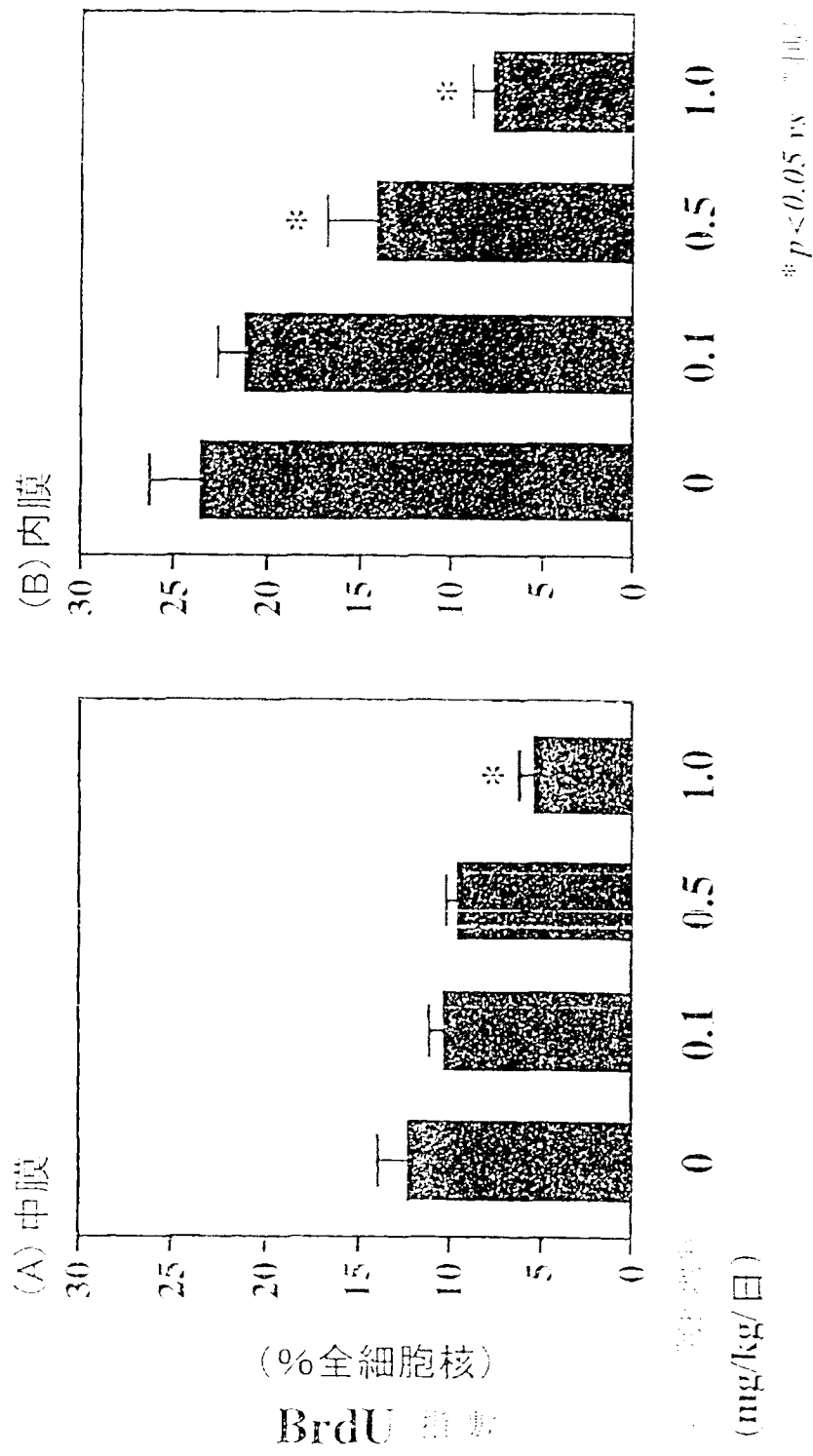
5. 一種用於治療高血壓症或高血壓症由來之疾病之醫藥組成物，含有如申請專利範圍第 1 項之成分(A)及成分(B)為有效成分。
6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療高血壓症之醫藥組成物。
7. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療心臟疾病之醫藥組成物。
8. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療心絞痛之醫藥組成物。
9. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療心肌梗塞之醫藥組成物。
10. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療心律不整之醫藥組成物。
11. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療心臟衰竭之醫藥組成物。
12. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療心肥大之醫藥組成物。
13. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療腎臟疾病之醫藥組成物。
14. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療糖尿病性腎症之醫藥組成物。
15. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療腎小球腎炎之醫藥組成物。

- 16.如申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其係用於治療腎硬化症之醫藥組成物。
- 17.如申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其係用於治療腦血管性疾病之醫藥組成物。
- 18.如申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其係用於治療腦梗塞之醫藥組成物。
- 19.如申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其係用於治療腦出血之醫藥組成物。
- 20.如申請專利範圍第1至19項中任一項之醫藥組成物，其中血管緊縮素 II 受體拮抗劑為(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基甲基]咪唑-5-羧酸酯。
- 21.如申請專利範圍第1至19項中任一項之醫藥組成物，其中鈣拮抗劑為阿折地平。
- 22.如申請專利範圍第1至19項中任一項之醫藥組成物，其中血管緊縮素 II 受體拮抗劑為(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基 4-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-丙基-1-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基甲基]咪唑-5-羧酸酯，鈣拮抗劑為阿折地平。
- 23.如申請專利範圍第1至19項中任一項之醫藥組成物，其中鈣拮抗劑為氨氯地平。
- 24.如申請專利範圍第1至19項中任一項之醫藥組成物，其中血管緊縮素 II 受體拮抗劑為(5-甲基-2-氧-1,3-二噁

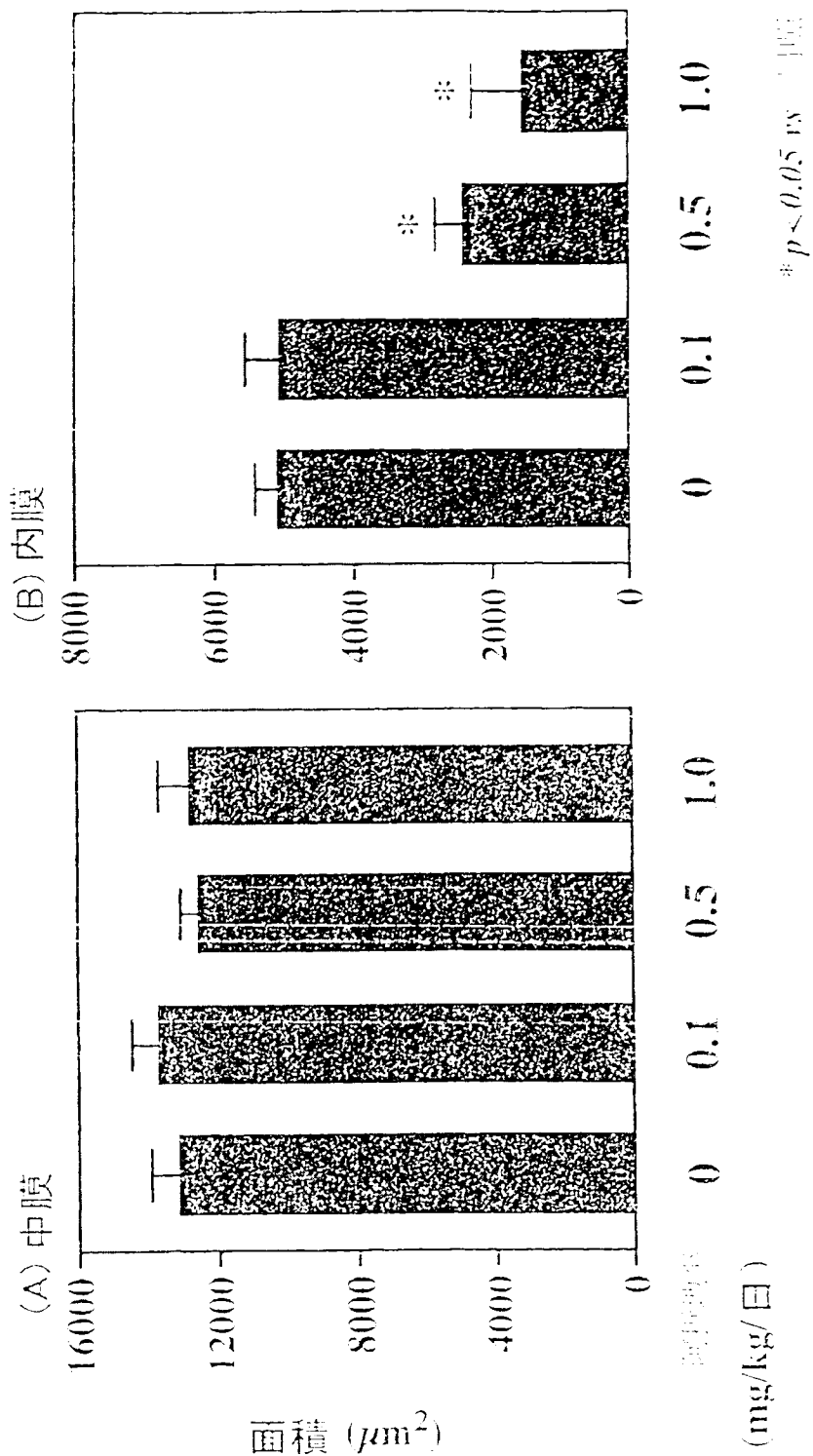
茂 烷 -4- 基) 甲 基 4-(1- 羥 基 -1- 甲 基 乙 基)-2- 丙 基
-1-[2'-(1H-四 唑 -5-基)聯 苯 -4-基 甲 基]咪 唑 -5-羧 酸 酯 ， 鈣
拮 抗 劑 爲 氨 氯 地 平 。

拾壹、圖式

第 1 圖



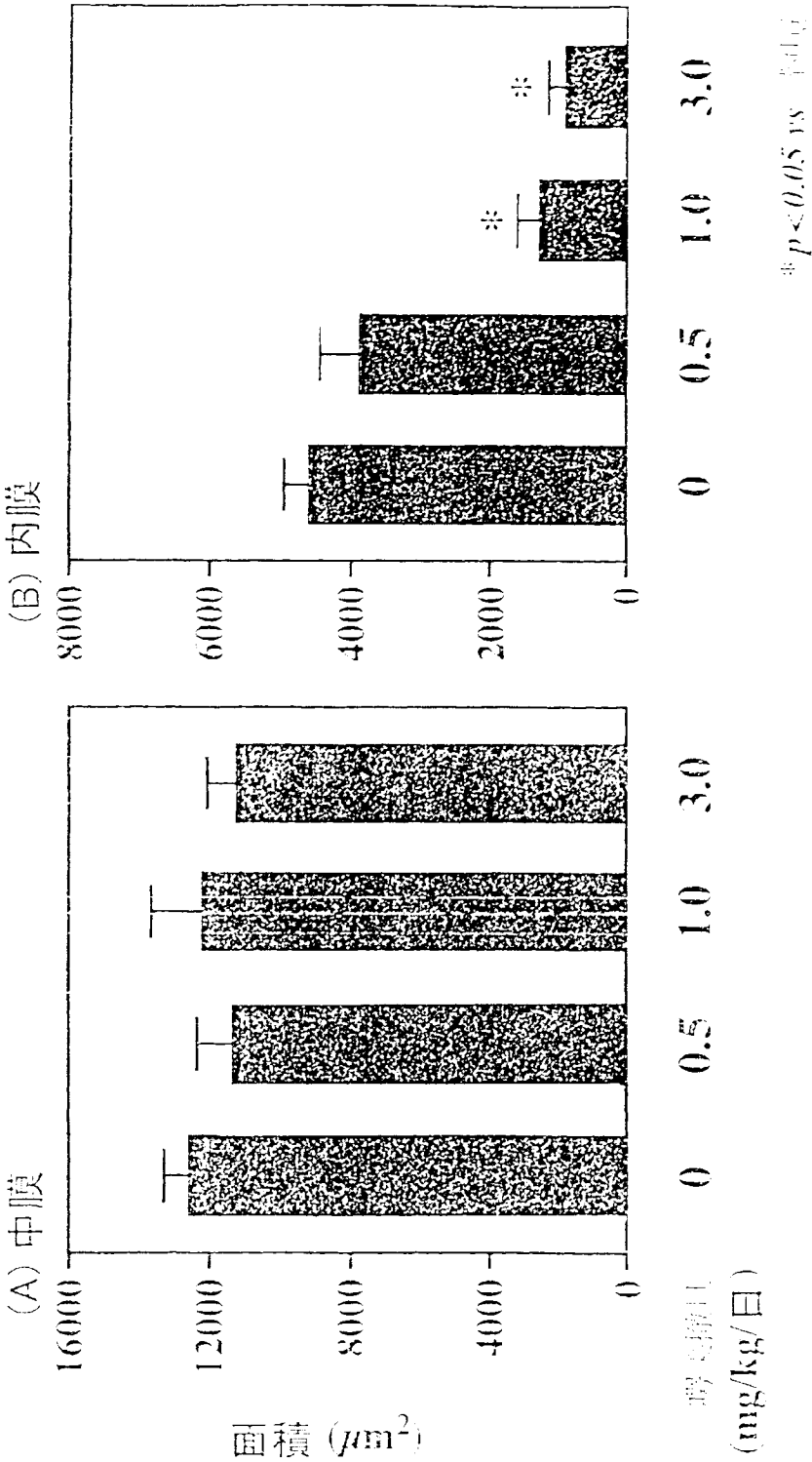
第 2 圖



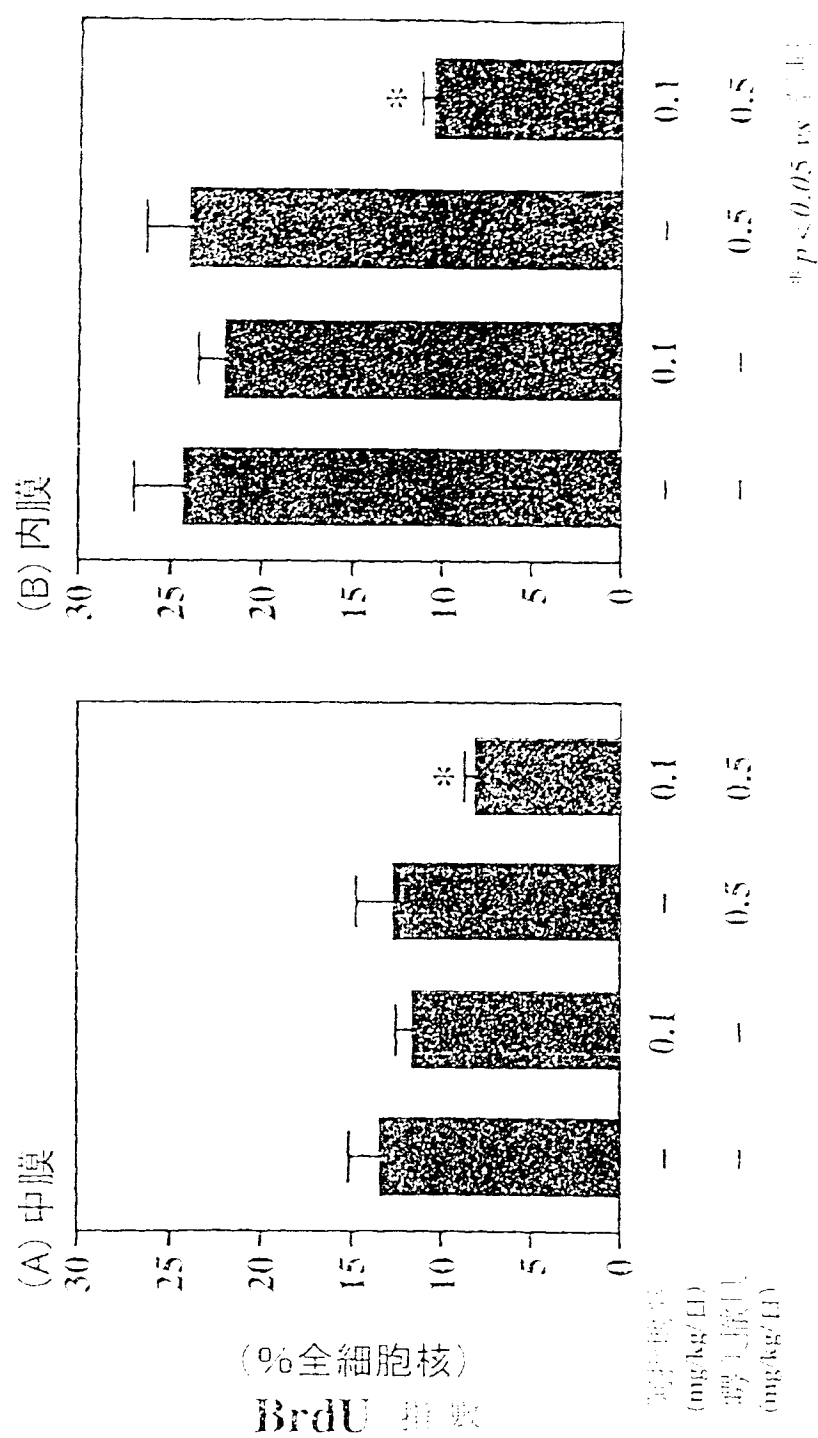
第 3 圖



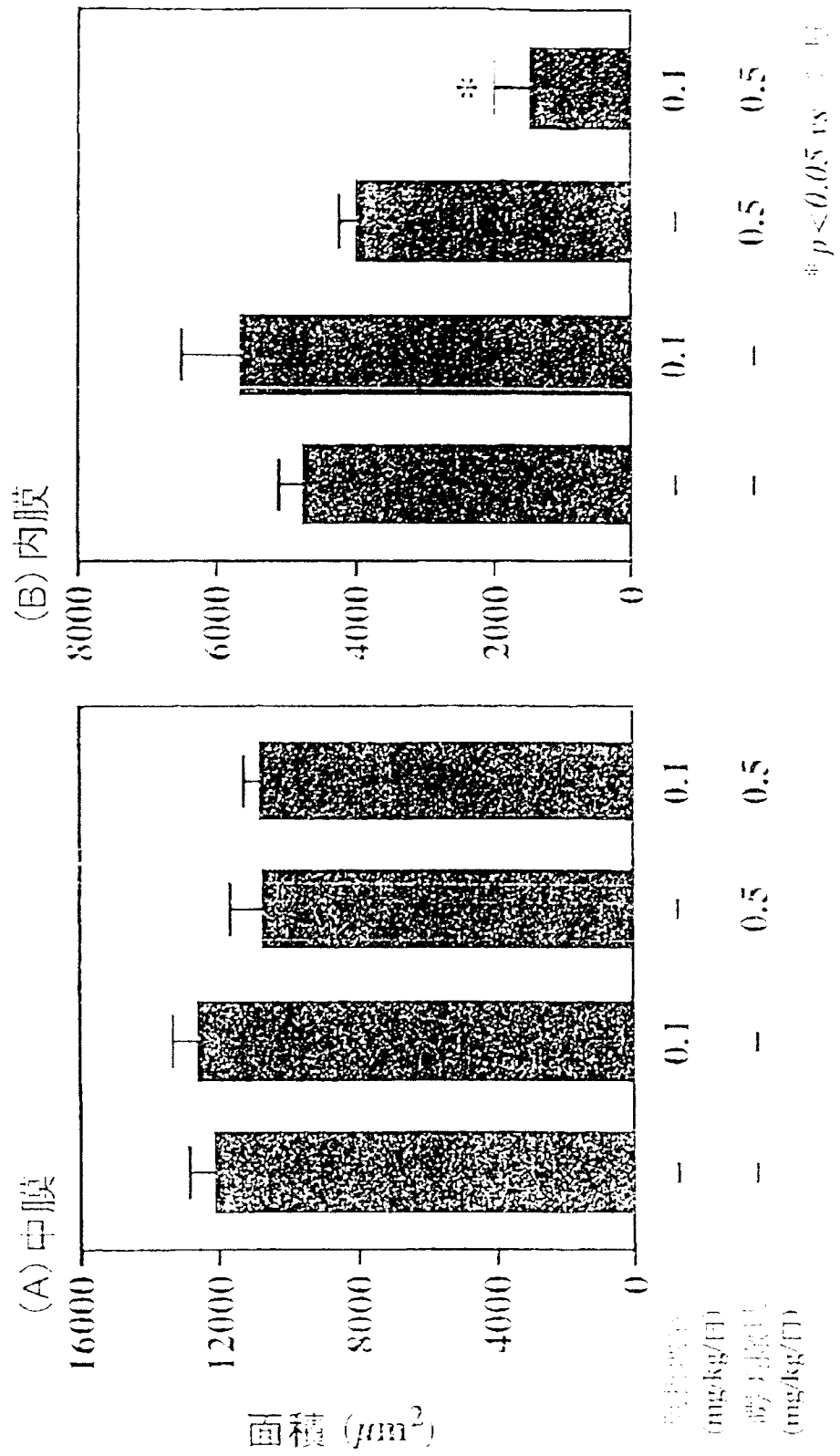
第 4 圖



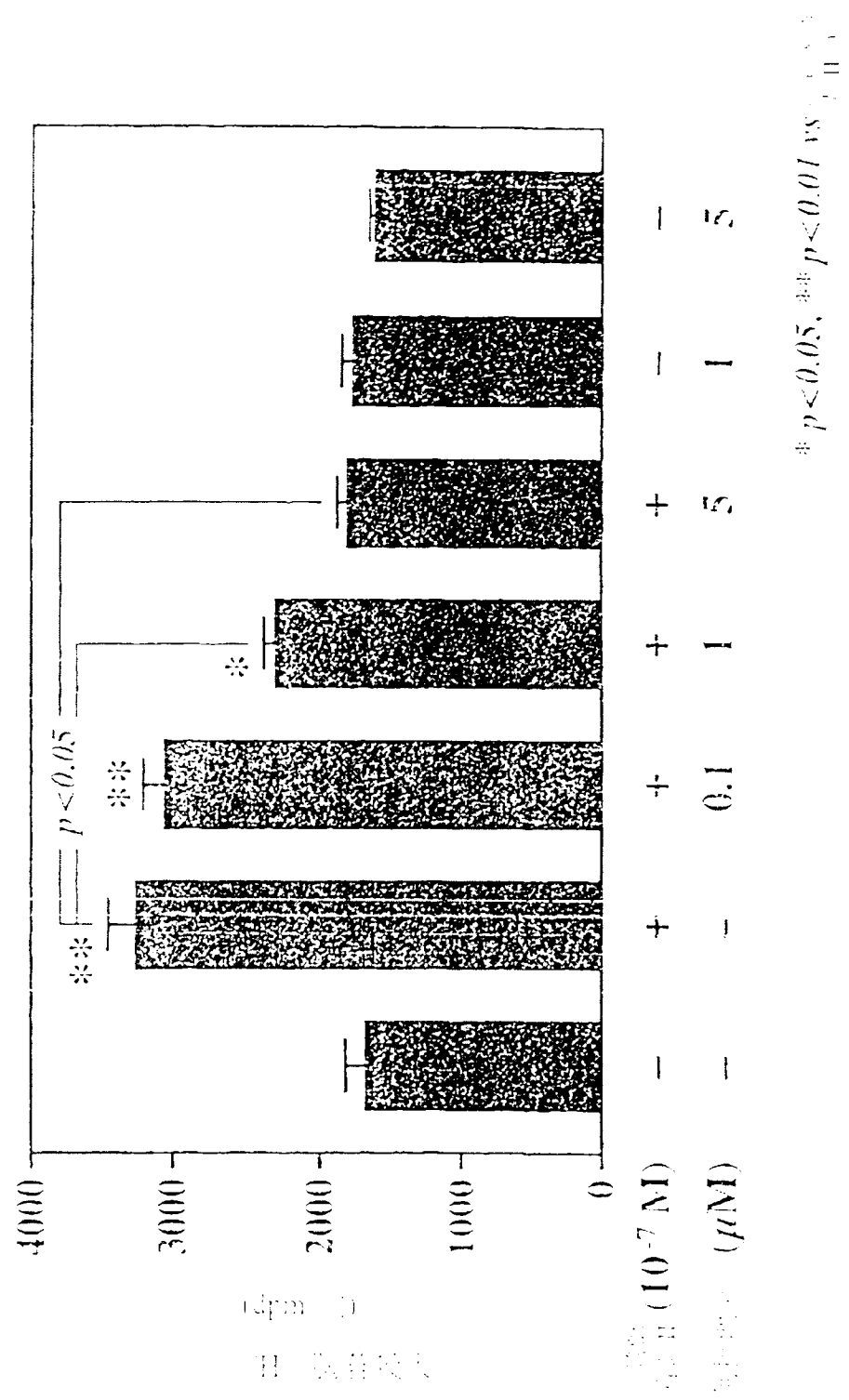
第 5 圖



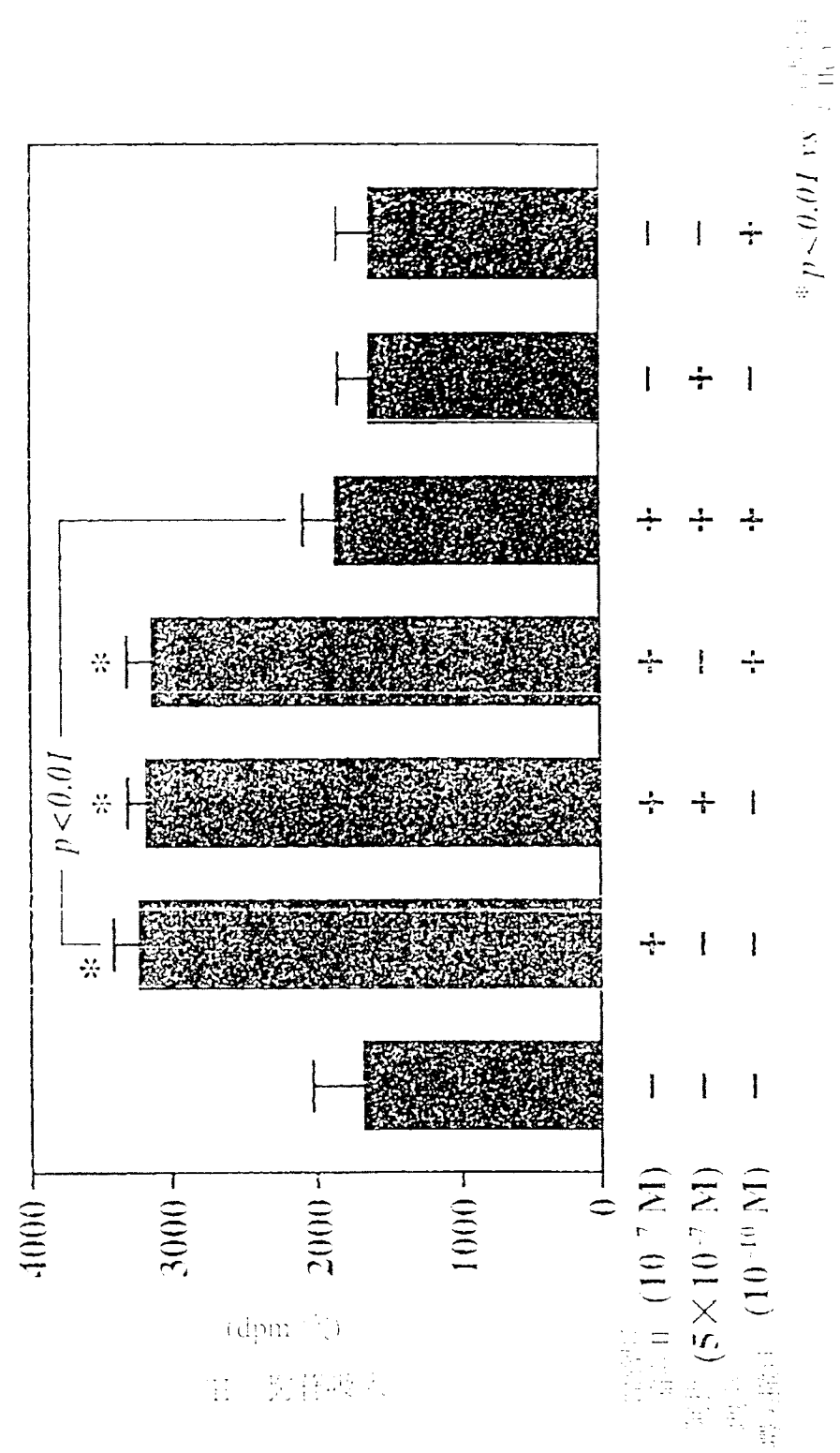
第 6 圖



第 7 圖



第 8 圖



柒、指定代表圖

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件代表符號簡單說明
無。

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式

