

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/40

/(A61K31/40,31:
00)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98808463.5

[43]公开日 2000 年 9 月 27 日

[11]公开号 CN 1268053A

[22]申请日 1998.8.11 [21]申请号 98808463.5
[30]优先权
[32]1997.8.29 [33]US [31]60/057,276
[86]国际申请 PCT/IB98/01230 1998.8.11
[87]国际公布 WO99/11260 英 1999.3.11
[85]进入国家阶段日期 2000.2.23
[71]申请人 辉瑞大药厂
地址 美国纽约州
[72]发明人 R·A·D·斯科特

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 陈文平

权利要求书 8 页 说明书 36 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 包含阿伐他汀和抗高血压药的联合疗法
[57]摘要

本发明涉及阿伐他汀或其可药用盐和抗高血压药的
药物复方、含有该复方的试剂盒以及使用所述复方对患
有心绞痛、动脉粥样硬化、混合型高血压和高脂血症的
个体和存在心脏危险性症状的个体、包括人进行治疗的
方法。本发明还涉及阿伐他汀或其可药用盐和抗高血压
药的具有相加和协同作用的复方,所述具有相加和协
同作用的复方可用于对患有心绞痛、动脉粥样硬化、混合
型高血压 和高脂血症的个体和存在心脏危险性症状的
个体、包括人进行治疗。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 药物组合物，含有：

- a. 一定量的阿伐他汀或其可药用盐；
- b. 一定量的抗高血压药或其可药用盐；和
- c. 可药用载体或稀释剂；

条件是，所述抗高血压药不是氯氯地平或其可药用酸加成盐。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

3. 权利要求 2 的药物组合物，其中含有阿伐他汀半钙盐。

4. 权利要求 3 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂，所述钙通道阻滞剂是维拉帕米、地尔硫草、mibefradil、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平或费乐地平或所述该通道阻滞剂的可药用盐。

5. 权利要求 4 的药物组合物，其中，所述钙通道阻滞剂是费乐地平、硝苯地平或其可药用盐。

6. 权利要求 3 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 A-II 拮抗剂，所述 A-II 拮抗剂是洛沙坦、irbesartan 或缬沙坦或所述 A-II 拮抗剂的可药用盐。

7. 权利要求 3 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是利尿剂，所述利尿剂是阿米洛利或苄氟噻嗪或其可药用盐。

8. 权利要求 3 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 β -肾上腺素受体阻滞剂，所述 β -肾上腺素受体阻滞剂是卡维地洛或其可药用盐。

9. 权利要求 3 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 ACE 抑制剂，所述 ACE 抑制剂是贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、哌道普利、喹那普利、群多普利或其可药用盐。

10. 权利要求 3 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 α -肾上腺素受体阻滞剂，所述 α -肾上腺素受体阻滞剂是多沙唑嗪、哌唑嗪、三甲氧唑啉或其可药用盐。

11. 用于和第二药物组合物一起使用以在所需哺乳动物中达到治疗效果的第一药物组合物，所述效果大于分别给予所述第一和第二药物组合物所达到的治疗效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；条件是，所述抗高血压药不是氯氯地平或其可药用酸加成盐。

12. 权利要求 11 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

13. 权利要求 12 的药物组合物，其中所述第二药物组合物含有阿伐他汀半钙盐。

14. 权利要求 13 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂，所述钙通道阻滞剂是维拉帕米、地尔硫革、mibefradil、

伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平或费乐地平。

15. 权利要求 14 的药物组合物，其中，所述钙通道阻滞剂是费乐地平或硝苯地平。

16. 权利要求 13 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 A-II 拮抗剂，所述 A-II 拮抗剂是洛沙坦、irbesartan 或缬沙坦。

17. 权利要求 13 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是利尿剂，所述利尿剂是阿米洛利或苄氟噻嗪。

18. 权利要求 13 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 β -肾上腺素受体阻滞剂，所述 β -肾上腺素受体阻滞剂是卡维地洛。

19. 权利要求 13 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 ACE 抑制剂，所述 ACE 抑制剂是贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、哌道普利、喹那普利或群多普利。

20. 权利要求 13 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 α -肾上腺素受体阻滞剂，所述 α -肾上腺素受体阻滞剂是多沙唑啉、哌唑啉或三甲氧唑啉。

21. 用于和第二药物组合物一起使用以在所需哺乳动物中达到治疗效果的第一药物组合物，所述效果大于分别给予所述第一和第二药物组合物所达到的治疗效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；条件是，所述抗高血压药不是氨氯地平或其可药用盐或加成

盐。

22. 权利要求 21 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

23. 权利要求 22 的药物组合物，其中含有阿伐他汀半钙盐。

24. 权利要求 23 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂，所述钙通道阻滞剂是维拉帕米、地尔硫草、mibefradil、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平或费乐地平。

25. 权利要求 24 的药物组合物，其中，所述钙通道阻滞剂是费乐地平或硝苯地平。

26. 权利要求 23 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 A-II 拮抗剂，所述 A-II 拮抗剂是洛沙坦、irbesartan 或缬沙坦。

27. 权利要求 23 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是利尿剂，所述利尿剂是阿米洛利或苄氟噻嗪。

28. 权利要求 23 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 β -肾上腺素受体阻滞剂，所述 β -肾上腺素受体阻滞剂是卡维地洛。

29. 权利要求 23 的药物组合物，其中，所述抗高血压药是 ACE 抑制剂，所述 ACE 抑制剂是贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、哌道普利、喹那普利或群多普利。

30. 权利要求 23 的药物组合物, 其中, 所述抗高血压药是 α -肾上腺素受体阻滞剂, 所述 α -肾上腺素受体阻滞剂是多沙唑嗪、哌唑嗪或三甲氧唑啉。

31. 权利要求 11 的药物组合物, 其中, 所述治疗效果是抗心绞痛; 抗动脉粥样硬化; 抗高血压和降血脂; 或者对于心脏危险性的控制有效。

32. 权利要求 13 的药物组合物, 其中, 所述治疗效果是抗心绞痛; 抗动脉粥样硬化; 抗高血压和降血脂; 或者对于心脏危险性的控制有效。

33. 权利要求 21 的药物组合物, 其中, 所述治疗效果是抗心绞痛; 抗动脉粥样硬化; 抗高血压和降血脂; 或者对于心脏危险性的控制有效。

34. 权利要求 23 的药物组合物, 其中, 所述治疗效果是抗心绞痛; 抗动脉粥样硬化; 抗高血压和降血脂; 或者对于心脏危险性的控制有效。

35. 用于和第二药物组合物一起使用以在所需哺乳动物中达到治疗效果的第一药物组合物, 所述效果大于分别给予所述第一或第二药物组合物所达到的治疗效果, 所述第二药物组合物含有一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用载体或稀释剂, 所述第一药物组合物含有一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂; 条件是, 所述抗高血压药不是氯氯地平或其可药用酸加成盐。

36. 权利要求 35 的药物组合物, 其中, 所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻

滯剂或 α -肾上腺素受体阻滯剂。

37. 权利要求 36 的药物组合物, 其中, 所述第二药物组合物含有阿伐他汀半钙盐。

38. 权利要求 35 的药物组合物, 其中, 所述治疗效果是抗心绞痛; 抗动脉粥样硬化; 抗高血压和降血脂; 或者对于心脏危险性的控制有效。

39. 权利要求 37 的药物组合物, 其中, 所述治疗效果是抗心绞痛; 抗动脉粥样硬化; 抗高血压和降血脂; 或者对于心脏危险性的控制有效。

40. 用于和第二药物组合物一起使用以在所需哺乳动物中达到治疗效果的第一药物组合物, 所述效果大于分别给予所述第一或第二药物组合物所达到的治疗效果, 所述第二药物组合物含有一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂, 所述第一药物组合物含有一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用载体或稀释剂; 条件是, 所述抗高血压药不是氨氯地平或其可药用酸加成盐。

41. 权利要求 40 的药物组合物, 其中, 所述抗高血压药是钙通道阻滯剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滯剂或 α -肾上腺素受体阻滯剂。

42. 权利要求 41 的药物组合物, 其中含有阿伐他汀半钙盐。

43. 权利要求 40 的药物组合物, 其中, 所述治疗效果是抗心绞痛; 抗动脉粥样硬化; 抗高血压和降血脂; 或者对于心脏危险性的控制有效。

44. 权利要求 42 的药物组合物，其中，所述治疗效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

45. 用于在哺乳动物中达到治疗效果的试剂盒，含有：

a. 在第一单位剂量形式中的一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；

b. 在第二单位剂量形式中的一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；和

c. 用于包含所述第一和第二剂量形式的容器，条件是，所述抗高血压药不是氨氯地平或其可药用酸加成盐。

46. 权利要求 45 的试剂盒，其中含有阿伐他汀半钙盐。

47. 对需要治疗的哺乳动物进行治疗的方法，该方法包括向所述哺乳动物施用

(a) 一定量的第一化合物，所述第一化合物是阿伐他汀或其可药用盐；

(b) 一定量的第二化合物，所述第二化合物是抗高血压药或其可药用盐；

其中，所述第一化合物和所述第二化合物可以彼此独立地任选性地与可药用载体或稀释剂一起给药，条件是，所述抗高血压药不是氨氯地平或其可药用酸加成盐。

48. 权利要求 47 的方法，其中包含阿伐他汀半钙盐。

49. 权利要求 47 的方法，其中所述治疗包括抗高血压和抗高血脂治疗。

50. 权利要求 47 的方法，其中所述治疗包括抗心绞痛治疗。

51. 权利要求 47 的方法，其中所述治疗包括心脏危险性的控制。

52. 权利要求 47 的方法，其中所述治疗包括动脉粥样硬化的治疗。

说明书

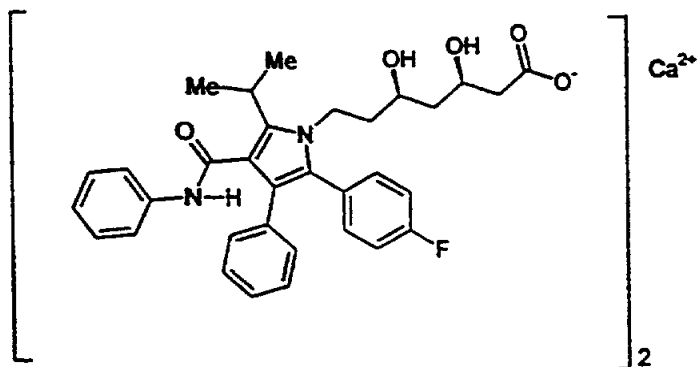
包含阿伐他汀和抗高血压药的联合疗法

本发明涉及阿伐他汀(atorvastatin)或其可药用盐和抗高血压药的药物复方、含有该复方的试剂盒以及使用所述复方对患有心绞痛、动脉粥样硬化、混合型高血压和高脂血症的个体和存在心脏危险性症状的个体、包括人进行治疗的方法。本发明还涉及阿伐他汀或其可药用盐和抗高血压药的具有相加和协同作用的复方,从而所述具有相加和协同作用的复方可用于对患有心绞痛、动脉粥样硬化、混合型高血压和高脂血症的个体和存在心脏危险性症状或征兆的个体、包括人进行治疗。

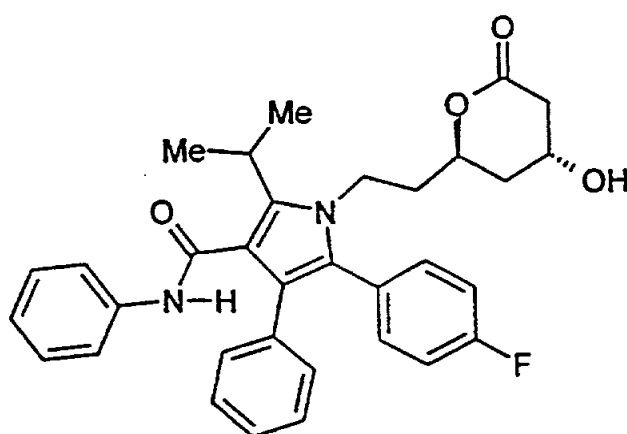
发明背景

3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶 A(HMG-CoA)向甲羟戊酸的转化是胆固醇生物合成途径的早期和限速步骤。该步骤由 HMG-CoA 还原酶催化。抑制素可以抑制 HMG-CoA 还原酶催化该转化反应。因此,各种抑制素均是有效的降脂药。

美国专利 5, 273, 995(该专利引入本文作为参考)中公开了具有如下结构式的阿伐他汀钙, 该物质目前以 Lipitor[®]的商品名销售。



阿伐他汀钙是一种选择性的 MG-CoA 竞争性抑制剂。因此, 阿伐他汀钙是一种有效的降脂化合物。阿伐他汀的游离羧酸形式主要以下式的内酯存在:



参见美国专利 4,681,893, 该专利引入本文作为参考。

已知有许多种化合物具有抗高血压活性。其中包括钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂、血管扩张药和 α -肾上腺素受体阻滞剂。

动脉粥样硬化是一种以在动脉、包括冠状动脉、颈动脉和外周动脉内膜上不规则分布的脂质沉积为特征的病症。由动脉粥样硬化性冠心病(以下称为“CHD”)引起的死亡占有所有由心血管事件引起的死亡的 53%。CHD 占美国每年心血管医药总花费的近一半(约\$500-600 亿)和全国医疗总支出的约 6%。尽管尝试改变次级危险因素如吸烟、肥胖和缺乏锻炼以及通过改变饮食和药物治疗来治疗异常脂血症(dyslipidemia), 但 CHD 在美国仍然是最主要的死因。

高血胆固醇和高血脂是与动脉粥样硬化发生有关的病症。已知 3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的抑制剂可有效地降低男子的血浆胆固醇水平, 特别是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平(Brown 和 Goldstein, 新英格兰医学杂志(New England Journal of Medicine), 1981, 305, 9, 515-517)。现已证实, 降低 LDL-C 水平可以预防冠心病(参见, 例如斯基的纳维亚人 Simvastatin 生存研究小组: 在 4444 位冠心病患者中降低胆固醇的随机试验: 斯基的纳维亚人 Simvastatin 生存研究(4S), 柳叶刀(Lancet), 1994, 344, 1383-89; Shepherd. J. 等, 使用帕伐他汀在患有高胆固醇血症的男子中预防冠心病, 新英格兰医学杂志, 1995, 333, 1301-07)。

心绞痛是严重的胸部紧缩性疼痛，通常从心前区向左肩和左臂放射。心绞痛的原因通常是心脏局部缺血，并且通常由冠脉疾病引起。

目前，各国对有症状心绞痛的治疗存在很大差异。在美国，对有症状稳定型心绞痛患者通常采用外科手术或 PTCA 进行治疗。经历 PTCA 或其它外科方法来治疗心绞痛的患者通常会伴有再狭窄等并发症。所述再狭窄可以表现为针对血管成形术所引起的创伤的短期增殖，也可以表现为在移植血管和血管成形术部分的动脉粥样硬化长期发展。

对心绞痛症状的控制涉及使用多种如下种类的药物(这些药物通常以两种或多种联合使用)： β -阻滞剂、硝酸酯和钙通道阻滞剂。大部分(如果不是全部的话)患者同时还需要用降脂药进行治疗。国家胆固醇教育程序(National Cholesterol Education Program, NCEP)将存在冠状动脉疾病的患者确认为需要侵入性控制 LDL-C 升高的特殊人群。

氨氯地平可以通过降低总外周阻力(或称后负荷)来预防劳累型心绞痛患者的心肌缺血，它可以降低心率血压乘积，从而降低任何特定运动水平的心肌氧的需要。在患有血管痉挛性心绞痛的患者中，已证实氨氯地平可以阻断收缩从而恢复心肌的氧供给。此外，氨氯地平还可以通过扩张冠状动脉增加心肌的氧供给。

高血压通常与高脂血症同时存在并且都被认为是发生最终会导致不利心脏事件的心脏病的主要危险因素。这种危险因素的分类可能是由于共同的机制。此外，患者对高血压控制的遵从性通常比对高脂血症的遵从性要好。因此，能够同时治疗这些病症的单一疗法对患者是有利的。

冠心病是一种多因素的疾病，其发病率和严重程度受脂质分布、糖尿病的存在以及患者性别的影响。发病率还受吸烟以及左心室肥大(高血压所引起)的影响，为了显著降低冠心病的危险性，控制整个危险谱是非常重要的。例如，已证实高血压干预的尝试无法

使冠心病引起的心血管死亡率完全正常化。用胆固醇合成抑制剂对存在或不存在冠状动脉疾病的患者进行治疗可以降低心血管发病率和死亡率的危险性。

Framingham Heart Study(正在进行的对成年男性和女性的远景调研)证实,某些危险因素可用于预期冠心病的发展(参见 Wilson 等,美国心脏病学杂志(Am. J. Cardiol.) 1987, 59(14): 91G-94G)。这些因素包括年龄、性别、总胆固醇水平、高密度脂蛋白(HDL)水平、收缩压、吸烟、糖耐量和心脏增大(在心电图、超声心动图上的左心室肥大或在胸部 X-射线中的心脏增大)。很容易用多变量逻辑函数对计算器或计算机编程,使其能够计算心血管事件的条件概率。这些基于 5209 名参与 Framingham 调研的男性和女性的测定评估了在不同随访期内冠状动脉疾病的危险性。在任选的六年期间内,模型化发病率从低于 1% 至 80% 以上不等。但是,这些发病率通常低于 10%,并且在男性中很少超过 45%,在女性中很少超过 25%。

Kramsch 等,人类高血压杂志(Journal of Human Hypertension) (1995) (增刊 1 号), 53-59, 公开了钙通道阻滞剂、包括氨氯地平用于治疗动脉粥样硬化的用途。该文献还建议可以使用氨氯地平和降脂药的复方来治疗动脉粥样硬化。对人进行的试验证实钙通道阻滞剂对于治疗早期动脉粥样硬化损伤是有益的(参见,例如 Lichtlen, P. R. 等,硝苯地平对冠状动脉疾病的血管造影发展的延缓作用,柳叶刀(Lancet), 1990, 335, 1109-13; Waters, D 等,评估钙通道阻滞剂对冠状动脉粥样硬化发展之影响的临床试验,循环(Circulation), 1990, 82, 1940-53)。U. S. 4,681,893 公开了某些抑制素(包括阿伐他汀)是降血脂药,可用于治疗动脉粥样硬化。Jukema 等,循环, 1995(增刊 1 号), 1-197 公开了钙通道阻滞剂可与降脂剂(例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂)、特别是帕伐他汀合用产生协同作用。Orekhov 等,心血管药物和治疗(Cardiovascular Drugs and Therapy), 1997, 11, 350 公开了氨氯地平与洛伐他汀联合治

疗用于治疗动脉粥样硬化的用途。

发明概述

本发明涉及一种药物组合物，以下称为“组合物 A”，其含有：

- a. 一定量的阿伐他汀或其可药用盐；
- b. 一定量的抗高血压药或其可药用盐；和
- c. 可药用载体或稀释剂；

条件是，所述抗高血压药不是氨氯地平或其可药用酸加成盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 A 的一种药物组合物，以下称为“组合物 AA”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂、血管扩张药或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

更具体地讲，本发明涉及组合物 AA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 AB”，其中含有阿伐他汀半钙盐。

本发明还涉及组合物 AB 的一种药物组合物，以下称为“组合物 AC”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂，所述钙通道阻滞剂是维拉帕米、地尔硫革、mibefradil、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平或费乐地平。

本发明还涉及组合物 AC 的一种药物组合物，其中，所述钙通道阻滞剂是费乐地平或硝苯地平。

本发明还涉及组合物 AB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是 ACE 抑制剂，所述 ACE 抑制剂是贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、哌道普利、喹那普利或群多普利。

本发明还涉及组合物 AB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是 A-II 拮抗剂，所述 A-II 拮抗剂是洛沙坦、irbesartan 或缬沙坦。

本发明还涉及组合物 AB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是利尿剂，所述利尿剂是阿米洛利或苄氟噻嗪。

本发明还涉及组合物 AB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血

压药是 β -肾上腺素受体阻滞剂，所述 β -肾上腺素受体阻滞剂是卡维地洛。

本发明还涉及组合物 AB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是 α -肾上腺素受体阻滞剂，所述 α -肾上腺素受体阻滞剂是多沙唑啉、哌唑啉或三甲氧唑啉。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在所需哺乳动物中达到治疗效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 B”，所述效果大于分别给予所述第一和第二药物组合物所达到的治疗效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；条件是，所述抗高血压药不是氨氯地平或其可药用酸加成盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 B 的一种药物组合物，以下称为“组合物 BA”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

更具体地讲，本发明涉及组合物 BA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 BB”，其中所述第二药物组合物含有阿伐他汀半钙盐。

本发明还涉及组合物 BB 的一种药物组合物，以下称为“组合物 BC”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂，所述钙通道阻滞剂是维拉帕米、地尔硫革、mibefradil、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平或费乐地平。

本发明还涉及组合物 BC 的一种药物组合物，其中，所述钙通道阻滞剂是费乐地平或硝苯地平。

本发明还涉及组合物 BB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是 ACE 抑制剂，所述 ACE 抑制剂是贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、哌道普利、喹那普利或群多普利。

本发明还涉及组合物 BB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是 A-II 拮抗剂，所述 A-II 拮抗剂是洛沙坦、irbesartan 或缬

沙坦。

本发明还涉及组合物 BB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是利尿剂，所述利尿剂是阿米洛利或苄氟噻嗪。

本发明还涉及组合物 BB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是 β -肾上腺素受体阻滞剂，所述 β -肾上腺素受体阻滞剂是卡维地洛。

本发明还涉及组合物 BB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是 α -肾上腺素受体阻滞剂，所述 α -肾上腺素受体阻滞剂是多沙唑嗪、哌唑嗪或三甲氧唑啉。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在所需哺乳动物中达到治疗效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 C”，所述效果大于分别给予所述第一和第二药物组合物所达到的治疗效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；条件是，所述抗高血压药不是氨氯地平或其可药用酸加成盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 C 的一种药物组合物，以下称为“组合物 CA”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

更具体地讲，本发明涉及组合物 CA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 CB”，其中含有阿伐他汀半钙盐。

本发明还涉及组合物 CB 的一种药物组合物，以下称为“组合物 CC”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂，所述钙通道阻滞剂是维拉帕米、地尔硫草、mibefradil、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平或费乐地平。

本发明还涉及组合物 CC 的一种药物组合物，其中，所述钙通道阻滞剂是费乐地平或硝苯地平。

本发明还涉及组合物 CB 的一种药物组合物，其中，所述抗高血

压药是ACE抑制剂，所述ACE抑制剂是贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、哌道普利、喹那普利或群多普利。

本发明还涉及组合物CB的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是A-II拮抗剂，所述A-II拮抗剂是洛沙坦、irbesartan或缬沙坦。

本发明还涉及组合物CB的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是利尿剂，所述利尿剂是阿米洛利或苄氟噻嗪。

本发明还涉及组合物CB的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是 β -肾上腺素受体阻滞剂，所述 β -肾上腺素受体阻滞剂是卡维地洛。

本发明还涉及组合物CB的一种药物组合物，其中，所述抗高血压药是 α -肾上腺素受体阻滞剂，所述 α -肾上腺素受体阻滞剂是多沙唑啉、哌唑啉或三甲氧唑啉。

本发明还涉及组合物B的一种药物组合物，其中，所述的治疗效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

本发明还涉及组合物BB的一种药物组合物，其中，所述的治疗效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

本发明还涉及组合物C的一种药物组合物，其中，所述的治疗效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

本发明还涉及组合物CB的一种药物组合物，其中，所述的治疗效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在所需哺乳动物中达到治疗效果的第一药物组合物，以下称为“组合物D”，所述效果大于分别给予所述第一或第二药物组合物所达到的治疗效果，所述第二药物组合物含有一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用

载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；条件是，所述抗高血压药不是氯氯地平或其可药用酸加成盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 D 的一种药物组合物，以下称为“组合物 DA”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

更具体地讲，本发明涉及组合物 DA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 DB”，其中所述第二药物组合物含有阿伐他汀半钙盐。

本发明还涉及组合物 D 的一种药物组合物，其中，所述的治疗效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

本发明还涉及组合物 DB 的一种药物组合物，其中，所述的治疗效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在所需哺乳动物中达到治疗效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 E”，所述效果大于分别给予所述第一或第二药物组合物所达到的治疗效果，所述第二药物组合物含有一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；条件是，所述抗高血压药不是氯氯地平或其可药用酸加成盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 E 的一种药物组合物，以下称为“组合物 EA”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

更具体地讲，本发明涉及组合物 EA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 EB”，其中含有阿伐他汀半钙盐。

本发明还涉及组合物 E 的一种药物组合物，其中，所述的治疗

效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

本发明还涉及组合物 EB 的一种药物组合物，其中，所述的治疗效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

本发明还涉及用于在哺乳动物中达到治疗效果的试剂盒，以下称为“试剂盒 A”，其含有：

a. 在第一单位剂量形式中的一定量的阿伐他汀或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；

b. 在第二单位剂量形式中的一定量的抗高血压药或其可药用盐和可药用载体或稀释剂；和

c. 用于包含所述第一和第二剂量形式的容器，条件是，所述抗高血压药不是氨氯地平或其可药用酸加成盐。

具体地讲，本发明涉及试剂盒 A 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AA”，其中含有阿伐他汀半钙盐。

更具体地讲，本发明涉及试剂盒 AA 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AB”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

本发明还涉及试剂盒 AB 的一种试剂盒，其中所述效果是抗心绞痛；抗动脉粥样硬化；抗高血压和降血脂；或者对于心脏危险性的控制有效。

本发明还涉及对需要治疗的哺乳动物进行治疗的方法，以下称为“方法 A”，该方法包括向所述哺乳动物施用

(a) 一定量的第一化合物，所述第一化合物是阿伐他汀或其可药用盐；

(b) 一定量的第二化合物，所述第二化合物是抗高血压药或其可药用盐；

其中，所述第一化合物和所述第二化合物可以彼此独立地任选

性地与可药用载体或稀释剂一起给药，条件是，所述抗高血压药不是氯氯地平或其可药用酸加成盐。

具体地讲，本发明涉及方法 A 的一种方法，以下称为“方法 AA”，其中包含阿伐他汀半钙盐。

更具体地讲，本发明涉及方法 AA 的一种方法，以下称为“方法 AB”，其中，所述抗高血压药是钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、A-II 拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂或 α -肾上腺素受体阻滞剂。

本发明还涉及方法 A 的一种方法，以下称为“方法 AC”，其中，所述第一化合物和所述第二化合物以任意顺序依次给药。

本发明还涉及方法 A 的一种方法，以下称为“方法 AD”，其中，所述第一化合物和所述第二化合物同时给药。

本发明还涉及方法 AB 的一种方法，以下称为“方法 AE”，其中，所述第一化合物和所述第二化合物以任意顺序依次给药。

本发明还涉及方法 AB 的一种方法，以下称为“方法 AF”，其中，所述第一化合物和所述第二化合物同时给药。

本发明还涉及方法 A 的一种方法，其中所述治疗包括抗高血压和抗高血脂治疗。

本发明还涉及方法 AE 的一种方法，其中所述治疗包括抗高血压和抗高血脂治疗。

本发明还涉及方法 AF 的一种方法，其中所述治疗包括抗高血压和抗高血脂治疗。

本发明还涉及方法 A 的一种方法，其中所述治疗包括抗心绞痛治疗。

本发明还涉及方法 AE 的一种方法，其中所述治疗包括抗心绞痛治疗。

本发明还涉及方法 AF 的一种方法，其中所述治疗包括抗心绞痛治疗。

本发明还涉及方法 A 的一种方法，其中所述治疗包括心脏危险性的控制。

本发明还涉及方法 AE 的一种方法，其中所述治疗包括心脏危险性的控制。

本发明还涉及方法 AF 的一种方法，其中所述治疗包括心脏危险性的控制。

本发明还涉及方法 A 的一种方法，其中所述治疗包括动脉粥样硬化的治疗。

本发明还涉及方法 AE 的一种方法，其中所述治疗包括动脉粥样硬化的治疗。

本发明还涉及方法 AF 的一种方法，其中所述治疗包括动脉粥样硬化的治疗。

氯氯地平由于其在二氢吡啶环 4 位的不对称性，因而是一种外消旋化合物。R 和 S 对映体可以按照 Arrowsmith 等，药物化学杂志 (J. Med. Chem.), 1986, 29, 1696 的描述制备。基本上只有 S(-) 异构体和含有 R(+) 和 S(-) 形式的外消旋体混合物具有钙通道阻滞剂活性。(参见国际专利申请号 PCT/EP94/02697)。R(+) 异构体的钙通道阻滞剂活性很弱或没有。但是，R(+) 异构体是平滑肌细胞迁移的有效抑制剂。因此，R(+) 异构体可用于治疗或预防动脉粥样硬化。(参见国际专利申请号 PCT/EP95/00847)。基于上述理由，本领域技术人员会选择 R(+) 异构体、S(-) 异构体或 R(+) 异构体和 S(-) 异构体的外消旋混合物用于本发明的复方。

本文所用术语“心脏危险性”是指患者遭受未来的不利心脏事件如心肌梗塞、心搏停止、心衰、心脏局部缺血的可能性。心脏危险性可用所述的 Framingham 危险性方程进行计算。术语“心脏危险性的控制”是指未来的不利心脏事件的危险性被大大降低。

本领域技术人员可以理解，用于和阿伐他汀或阿伐他汀的可药用盐联合使用的某些抗高血压药可以含有酸性基团或碱性基团，这些基团可以分别与碱反应形成阳离子盐，或与酸反应形成酸加成盐。本文所公开的所有抗高血压药的可药用盐均包括在本发明复方的范围内。

发明详述

本发明的药物组合物含有阿伐他汀或其可药用盐以及抗高血压药或其可药用盐。

阿伐他汀可以按照美国专利 4,681,893 的描述制备,该专利引入本文作为参考。阿伐他汀的半钙盐(目前以 Lipitor[®]的商品名销售)可以按照美国专利 5,273,995 的描述制备,该专利引入本文作为参考。

术语“可药用盐”包括可药用酸加成盐和可药用阳离子盐。术语“可药用阳离子盐”用来定义(但不仅限于)碱金属盐(例如钠和钾盐)、碱土金属盐(例如钙和镁盐)、铝盐、铵盐、与有机胺如苯乍生(N,N'-二苄基乙二胺)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)、苄乙胺(N-苄基苄乙胺)、二乙胺、哌嗪、氨丁三醇(2-氨基-2-羟基甲基-1,3-丙二醇)和普鲁卡因形成的盐等。术语“可药用酸加成盐”用来定义(但不仅限于)盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、乙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐等。

除半钙盐外,阿伐他汀的其它可药用阳离子盐可以通过将阿伐他汀的游离酸与适宜的碱(通常为 1 当量)在助溶剂中反应方便地制得。典型的碱是氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氯化钠、甲醇钾、氢氧化镁、氢氧化钙、苯乍生、胆碱、二乙醇胺、哌嗪和氨丁三醇。可以通过浓缩至干或通过加入不良溶剂将盐分离出来。在许多情况下,优选通过将酸的溶液与另一种阳离子盐(乙基己酸钠或钾、油酸镁)的溶液混合并使用可以使所需阳离子盐沉淀的溶剂(例如乙酸乙酯)进行制备,或者可以通过浓缩和/或加入不良溶剂进行分离。阿伐他汀的酸加成盐可以通过将阿伐他汀的游离碱与适宜的酸反应进行制备。当盐是一价酸的盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐)、二价酸的氢盐(例如硫酸氢盐、琥珀酸氢盐)或三价酸的二氢盐(例如磷酸二氢盐、柠檬酸二氢盐)时,需使用至少一摩尔当量

的酸，通常使用一摩尔过量的酸。但是，当需要硫酸盐、半琥珀酸盐、磷酸氢盐或磷酸盐等盐时，通常使用适当并且准确的化学当量的酸。通常将游离碱和酸在可以使所需盐沉淀的助溶剂中混合，或者可以通过浓缩和/或加入不良溶剂进行分离。

本发明复方中所用抗高血压药的可药用酸加成盐和阳离子盐可以按照与制备阿伐他汀可药用酸加成盐和阳离子盐的描述类似的方式制备，所不同的是用抗高血压化合物代替阿伐他汀。

可用于本发明的抗高血压药物包括不同种类抗高血压药物，包括钙通道阻滞剂(不包括氨氯地平及其可药用酸加成盐)、ACE抑制剂、A-II拮抗剂、利尿剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂、血管扩张剂和 α -肾上腺素受体阻滞剂。

本发明范围内的钙通道阻滞剂包括但不限于：苜普地尔，该化合物可以按照美国专利 3,962,238 或美国再版专利 30,577 中公开的方法制备；克仑硫草，该化合物可以按照美国专利 4,567,175 中公开的方法制备；地尔硫草，该化合物可以按照美国专利 3,562 中公开的方法制备；芬地林，该化合物可以按照美国专利 3,262,977 中公开的方法制备；戈洛帕米，该化合物可以按照美国专利 3,261,859 中公开的方法制备；mibefradil，该化合物可以按照美国专利 4,808,605 中公开的方法制备；心可定，该化合物可以按照美国专利 3,152,173 中公开的方法制备；司莫地尔，该化合物可以按照美国专利 4,786,635 中公开的方法制备；特罗地林，该化合物可以按照美国专利 3,371,014 中公开的方法制备；维拉帕米，该化合物可以按照美国专利 3,261,859 中公开的方法制备；阿雷地平 (aranipine)，该化合物可以按照美国专利 4,572,909 中公开的方法制备；巴尼地平，该化合物可以按照美国专利 4,220,649 中公开的方法制备；贝尼地平，该化合物可以按照欧洲专利申请 106,275 中公开的方法制备；西尼地平，该化合物可以按照美国专利 4,672,068 中公开的方法制备；依福地平，该化合物可以按照美国专利 4,885,284 中公开的方法制备；依高地平，该化合物可以按照

美国专利 4,952,592 中公开的方法制备；非洛地平，该化合物可以按照美国专利 4,264,611 中公开的方法制备；伊拉地平，该化合物可以按照美国专利 4,466,972 中公开的方法制备；拉西地平，该化合物可以按照美国专利 4,801,599 中公开的方法制备；乐卡地平，该化合物可以按照美国专利 4,705,797 中公开的方法制备；马尼地平，该化合物可以按照美国专利 4,892,875 中公开的方法制备；尼卡地平，该化合物可以按照美国专利 3,985,758 中公开的方法制备；硝苯地平，该化合物可以按照美国专利 3,485,847 中公开的方法制备；尼伐地平，该化合物可以按照美国专利 4,338,322 中公开的方法制备；尼莫地平，该化合物可以按照美国专利 3,799,934 中公开的方法制备；尼索地平，该化合物可以按照美国专利 4,154,839 中公开的方法制备；尼群地平，该化合物可以按照美国专利 3,799,934 中公开的方法制备；桂利嗪，该化合物可以按照美国专利 2,882,271 中公开的方法制备；氟桂利嗪，该化合物可以按照美国专利 3,773,939 中公开的方法制备；利多氟嗪，该化合物可以按照美国专利 3,267,104 中公开的方法制备；洛美利嗪，该化合物可以按照美国专利 4,663,325 中公开的方法制备；苺环烷，该化合物可以按照匈牙利专利 151,865 中公开的方法制备；依他苯酮，该化合物可以按照德国专利 1,265,758 中公开的方法制备；哌克昔林，该化合物可以按照英国专利 1,025,578 中公开的方法制备。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本发明范围内的血管紧张素转化酶抑制剂(ACE-抑制剂)包括但不限于：阿拉普利，该化合物可以按照美国专利 4,248,883 中公开的方法制备；贝那普利，该化合物可以按照美国专利 4,410,520 中公开的方法制备；卡托普利，该化合物可以按照美国专利 4,046,889 和 4,105,776 中公开的方法制备；西罗普利，该化合物可以按照美国专利 4,452,790 中公开的方法制备；地拉普利，该化合物可以按照美国专利 4,385,051 中公开的方法制备；依那普利，该化合物可以按照美国专利 4,374,829 中公开的方法制备；福辛普

利，该化合物可以按照美国专利 4,337,201 中公开的方法制备；
imidapril, 该化合物可以按照美国专利 4,508,727 中公开的方法制备；赖诺普利，该化合物可以按照美国专利 4,555,502 中公开的方法制备；莫维普利，该化合物可以按照比利时专利 893,553 中公开的方法制备；培哌普利，该化合物可以按照美国专利 4,508,729 中公开的方法制备；喹那普利，该化合物可以按照美国专利 4,344,949 中公开的方法制备；雷米普利，该化合物可以按照美国专利 4,587,258 中公开的方法制备；螺普利，该化合物可以按照美国专利 4,470,972 中公开的方法制备；替莫普利，该化合物可以按照美国专利 4,699,905 中公开的方法制备；群多普利，该化合物可以按照美国专利 4,933,361 中公开的方法制备。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本发明范围内的血管紧张素-II 受体拮抗剂 (A-II 拮抗剂) 包括但不限于：candesartan, 该化合物可以按照美国专利 5,196,444 中公开的方法制备；eprosartan, 该化合物可以按照美国专利 5,185,351 中公开的方法制备；irbesartan, 该化合物可以按照美国专利 5,270,317 中公开的方法制备；洛沙坦，该化合物可以按照美国专利 5,138,069 中公开的方法制备；缬沙坦，该化合物可以按照美国专利 5,399,578 中公开的方法制备。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本发明范围内的 β -肾上腺素受体阻滞剂 (β -阻滞剂) 包括但不限于：醋丁洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,857,952 中公开的方法制备；阿普洛尔，该化合物可以按照荷兰专利申请 6,605,692 中公开的方法制备；氨磺洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,217,305 中公开的方法制备；阿罗洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,932,400 中公开的方法制备；阿替洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,663,607 或 3,836,671 中公开的方法制备；苯吡洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,853,923 中公开的方法制备；倍他洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,252,984 中公开的方法制备；贝

凡洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,857,981 中公开的方法制备；比索洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,171,370 中公开的方法制备；波咧洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,340,541 中公开的方法制备；布库洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,663,570 中公开的方法制备；布非洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,723,476 中公开的方法制备；丁呋洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,929,836 中公开的方法制备；布尼洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,940,489 和 3,961,071 中公开的方法制备；布拉洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,309,406 中公开的方法制备；butiridine 盐酸盐，该化合物可以按照法国专利 1,390,056 中公开的方法制备；丁非洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,252,825 中公开的方法制备；卡拉洛尔，该化合物可以按照德国专利 2,240,599 中公开的方法制备；卡替洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,910,924 中公开的方法制备；卡维地洛，该化合物可以按照美国专利 4,503,067 中公开的方法制备；塞利洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,034,009 中公开的方法制备；塞他洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,059,622 中公开的方法制备；氯拉洛尔，该化合物可以按照德国专利 2,213,044 中公开的方法制备；地来洛尔，该化合物可以按照 Clifton 等，药物化学杂志 1982, 25, 670 中公开的方法制备；依泮洛尔，该化合物可以按照欧洲专利申请公开号 41,491 中公开的方法制备；茚诺洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,045,482 中公开的方法制备；拉贝洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,012,444 中公开的方法制备；左布诺洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,463,176 中公开的方法制备；甲咧洛尔，该化合物可以按照 Seeman 等，瑞士化学学报 (Helv. Chim. Acta.) 1971, 54, 241 中公开的方法制备；美替洛尔，该化合物可以按照捷克斯洛伐克专利申请 128,471 中公开的方法制备；美托洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,873,600 中公开的方法制备；莫普洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,501,769 中公开的方法制备；纳多洛尔，该化合物可以按

照美国专利 3,935,267 中公开的方法制备；萘羟洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,819,702 中公开的方法制备；奈必洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,654,362 中公开的方法制备；尼普地洛，该化合物可以按照美国专利 4,394,382 中公开的方法制备；氧烯洛尔，该化合物可以按照英国专利 1,077,603 中公开的方法制备；喷布洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,551,493 中公开的方法制备；吲哚洛尔，该化合物可以按照瑞士专利 469,002 和 472,404 中公开的方法制备；普拉洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,408,387 中公开的方法制备；丙萘洛尔，该化合物可以按照英国专利 909,357 中公开的方法制备；普萘洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,337,628 和 3,520,919 中公开的方法制备；索他洛尔，该化合物可以按照 Uloth 等，药物化学杂志，1966，9，88 中公开的方法制备；sufinalol，该化合物可以按照德国专利 2,728,641 中公开的方法制备；他林洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,935,259 和 4,038,313 中公开的方法制备；特他洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,960,891 中公开的方法制备；替利洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,129,565 中公开的方法制备；塞吗洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,655,663 中公开的方法制备；托利洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,432,545 中公开的方法制备；希苯洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,018,824 中公开的方法制备。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本发明范围内的 α -肾上腺素受体阻滞剂(α -阻滞剂)包括但不限于：氨磺洛尔，该化合物可以按照美国专利 4,217,307 中公开的方法制备；阿罗洛尔，该化合物可以按照美国专利 3,932,400 中公开的方法制备；达哌唑，该化合物可以按照美国专利 4,252,721 中公开的方法制备；多沙唑嗪，该化合物可以按照美国专利 4,188,390 中公开的方法制备；芬司匹利，该化合物可以按照美国专利 3,399,192 中公开的方法制备；吲哚拉明，该化合物可以按照美国专利 3,527,761 中公开的方法制备；拉贝洛尔，该化合物可以按照

以上公开的方法制备；萘哌地尔，该化合物可以按照美国专利 3,997,666 中公开的方法制备；尼麦角林，该化合物可以按照美国专利 3,228,943 中公开的方法制备；哌唑嗪，该化合物可以按照美国专利 3,511,836 中公开的方法制备；坦洛新，该化合物可以按照美国专利 4,703,063 中公开的方法制备；妥拉唑林，该化合物可以按照美国专利 2,161,938 中公开的方法制备；曲马唑嗪，该化合物可以按照美国专利 3,669,968 中公开的方法制备；育亨宾，该化合物可以按照本领域技术人员已知的方法从天然途径分离得到。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本文所用术语“血管扩张药”包括脑血管扩张药、冠状血管扩张药和外周血管扩张药。本发明范围内的脑血管扩张药包括但不限于：苜蓿环烷，该化合物可以按照以上公开的方法制备；桂利嗪，该化合物可以按照以上公开的方法制备；胞磷胆碱，该化合物可以按照 Kennedy 等，美国化学会志 (Journal of the American Chemical Society), 1955, 77, 250 中公开的方法从天然途径分离得到，或者按照 Kennedy，生物化学杂志 (Journal of Biological Chemistry), 1956, 222, 185 中公开的方法合成；环扁桃酯，该化合物可以按照美国专利 3,663,597 中公开的方法制备；环烟酯，该化合物可以按照德国专利 1,910,481 中公开的方法制备；二异丙胺二氯乙酸盐，该化合物可以按照英国专利 862,248 中公开的方法制备；长春西汀，该化合物可以按照 Hermann 等，美国化学会志, 1979, 101, 1540 中公开的方法制备；法舒地尔，该化合物可以按照美国专利 4,678,783 中公开的方法制备；非诺地尔，该化合物可以按照美国专利 3,818,021 中公开的方法制备；氟桂利嗪，该化合物可以按照美国专利 3,773,939 中公开的方法制备；异丁司特，该化合物可以按照美国专利 3,850,941 中公开的方法制备；艾芬地尔，该化合物可以按照美国专利 3,509,164 中公开的方法制备；洛美利嗪，该化合物可以按照美国专利 4,663,325 中公开的方法制备；萘呋胺酯，该化合物可以按照美国专利 3,334,096 中公开的方法制备；烟卡

酯，该化合物可以按照 Blicke 等，美国化学会志，1942，64，1722 中公开的方法制备；尼麦角林，该化合物可以按照以上公开的方法制备；尼莫地平，该化合物可以按照美国专利 3,799,934 中公开的方法制备；罂粟碱，该化合物可以按照 Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17, 371 中的综述制备；喷替茶碱，该化合物可以按照德国专利 860,217 中公开的方法制备；替诺非君，该化合物可以按照美国专利 3,563,997 中公开的方法制备；长春蔓胺，该化合物可以按照美国专利 3,770,724 中公开的方法制备；长春西汀，该化合物可以按照美国专利 4,035,750 中公开的方法制备；维喹地尔，该化合物可以按照美国专利 2,500,444。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本发明范围内的冠状血管扩张药包括但不限于：胺氧三苯，该化合物可以按照美国专利 3,010,965 中公开的方法制备；地巴唑，该化合物可以按照英国化学会志(J. Chem. Soc.) 1958, 2426 中公开的方法制备；苯呋地尔琥珀酸酯，该化合物可以按照美国专利 3,355,463 中公开的方法制备；苯碘达隆，该化合物可以按照美国专利 3,012,042 中公开的方法制备；氯拉西嗪，该化合物可以按照英国专利 740,932 中公开的方法制备；卡波罗孟，该化合物可以按照美国专利 3,282,938 中公开的方法制备；氯苯呋醇，该化合物可以按照英国专利 1,160,925 中公开的方法制备；氯硝甘油，该化合物可以按照本领域技术人员已知的方法从丙二醇制备，例如，参见 Annalen, 1870, 155,165；氯克罗孟，该化合物可以按照美国专利 4,452,811 中公开的方法制备；克冠草，该化合物可以按照美国专利 3,532,685 中公开的方法制备；双嘧达莫，该化合物可以按照英国专利 807,826 中公开的方法制备；氢普蜡明，该化合物可以按照德国专利 2,521,113 中公开的方法制备；乙氧黄酮，该化合物可以按照英国专利 803,372 和 824,547 中公开的方法制备；丁四硝酯，该化合物可以按照本领域技术人员熟知的方法通过将赤藓醇硝化制得；依他苯酮，该化合物可以按照德国专利 1,265,758 中公开的方

法制备；芬地林，该化合物可以按照美国专利 3,262,977 中公开的方法制备；夫洛地尔，该化合物可以按照德国专利 2,020,464 中公开的方法制备；更利芬，该化合物可以按照苏联专利 115,905 中公开的方法制备；己烷雌酚，该化合物可以按照美国专利 2,357,985 中公开的方法制备；海索苯定，该化合物可以按照美国专利 3,267,103 中公开的方法制备；硝乙醇胺对甲苯磺酸盐，该化合物可以按照瑞士专利 168,308 中公开的方法制备；凯林，该化合物可以按照 Baxter 等，英国化学会志，1949，S 30 中公开的方法制备；利多氟嗪，该化合物可以按照美国专利 3,267,104 中公开的方法制备；甘露醇六硝酸酯，该化合物可以按照本领域技术人员熟知的方法通过将甘露醇硝化制得；美地巴嗪，该化合物可以按照美国专利 3,119,826 中公开的方法制备；硝酸甘油；季戊四醇四硝酸酯，该化合物可以按照本领域技术人员熟知的方法通过将季戊四醇硝化制得；戊硝醇，该化合物可以按照德国专利 638,422-3 中公开的方法制备；哌克昔林，该化合物可以按照以上公开的方法制备；匹美茶碱，该化合物可以按照美国专利 3,350,400 中公开的方法制备；普尼拉明，该化合物可以按照美国专利 3,152,173 中公开的方法制备；丙帕硝酯，该化合物可以按照法国专利 1,103,113 中公开的方法制备；曲匹地尔，该化合物可以按照东德专利 55,956 中公开的方法制备；3-甲色酮，该化合物可以按照美国专利 2,769,015 中公开的方法制备；曲美他嗪，该化合物可以按照美国专利 3,262,852 中公开的方法制备；磷酸三硝乙醇胺，该化合物可以按照本领域技术人员熟知的方法，通过将三乙醇胺硝化然后用磷酸沉淀制得；维司那定，该化合物可以按照美国专利 2,816,118 和 2,980,699 中公开的方法制备。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本发明范围内的外周血管扩张药包括但不限于：烟酸铝，该化合物可以按照美国专利 2,970,082 中公开的方法制备；巴美生，该化合物可以按照 Corrigan 等，美国化学会志，1945，67，1894

中公开的方法制备；苺环烷，该化合物可以按照以上公开的方法制备；倍他司汀，该化合物可以按照 Walter 等，美国化学会志 1941, 63, 2771 中公开的方法制备；缓激肽，该化合物可以按照 Hamburg 等，生物化学和生物物理文献 (Arch. Biochem. Biophys.), 1958, 76, 252 中公开的方法制备；溴长春碱，该化合物可以按照美国专利 4, 146, 643 中公开的方法制备；丁苯碘胺，该化合物可以按照美国专利 3, 542, 870 中公开的方法制备；丁咯地尔，该化合物可以按照美国专利 3, 895, 030 中公开的方法制备；布他拉胺，该化合物可以按照美国专利 3, 338, 899 中公开的方法制备；西替地尔，该化合物可以按照法国专利 1, 460, 571 中公开的方法制备；环烟酯，该化合物可以按照德国专利 1, 910, 481 中公开的方法制备；桂哌齐特，该化合物可以按照比利时专利 730, 345 中公开的方法制备；桂利嗪，该化合物可以按照以上公开的方法制备；环扁桃酯，该化合物可以按照以上公开的方法制备；二异丙胺二氯乙酸盐，该化合物可以按照以上公开的方法制备；章鱼素，该化合物可以按照英国专利 984, 810 中公开的方法制备；非诺地尔，该化合物可以按照以上公开的方法制备；氟桂利嗪，该化合物可以按照以上公开的方法制备；癸烟酯，该化合物可以按照美国专利 3, 384, 642 中公开的方法制备；艾芬地尔，该化合物可以按照以上公开的方法制备；伊洛前列素，该化合物可以按照美国专利 4, 692, 464 中公开的方法制备；烟酸肌醇酯，该化合物可以按照 Badgett 等，美国化学会志，1947, 69, 2907 中公开的方法制备；异克舒令，该化合物可以按照美国专利 3, 056, 836 中公开的方法制备；赖氨酰缓激肽，该化合物可以按照生物化学生物物理学研究通讯 (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 1961, 6, 210 中公开的方法制备；血管舒缓素，该化合物可以按照德国专利 1, 102, 973 中公开的方法制备；莫西赛利，该化合物可以按照德国专利 905, 738 中公开的方法制备；萘呋胺酯，该化合物可以按照以上公开的方法制备；烟卡酯，该化合物可以按照以上公开的方法制备；尼麦角林，该化合物可以按照以上公开的方法制备；

尼可呋糖，该化合物可以按照瑞士专利 366,523 中公开的方法制备；布酚宁，该化合物可以按照美国专利 2,661,372 和 2,661,373 中公开的方法制备；喷替茶碱，该化合物可以按照以上公开的方法制备；己酮可可碱，该化合物可以按照美国专利 3,422,107 中公开的方法制备；吡贝地尔，该化合物可以按照美国专利 3,299,067 中公开的方法制备；前列腺素 E₁，该化合物可以按照 Merck 索引，第 12 版 (Budaveri 编, New Jersey), 1996, 1353 页中所引用的方法中的任何一种方法制备；舒洛地尔，该化合物可以按照德国专利 2,334,404 中公开的方法制备；妥拉唑林，该化合物可以按照美国专利 2,161,938 中公开的方法制备；烟胺羟丙茶碱，该化合物可以按照德国专利 1,102,750 或 Korbonits 等, Acta. Pharm. Hung., 1968, 38, 98 中公开的方法制备。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本发明范围内的术语“利尿剂”包括苯并噻二嗪衍生物利尿剂，有机汞制剂利尿剂，嘌呤化合物利尿剂，甾族化合物利尿剂，磺胺衍生物利尿剂，尿嘧啶利尿剂和其它利尿剂，如阿马诺嗪，该化合物可以按照奥地利专利 168,063 中公开的方法制备；阿米洛利，该化合物可以按照比利时专利 639,386 中公开的方法制备；熊果甙，该化合物可以按照 Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303 中公开的方法制备；氯拉扎尼，该化合物可以按照奥地利专利 168,063 中公开的方法制备；依他尼酸，该化合物可以按照美国专利 3,255,241 中公开的方法制备；依托唑啉，该化合物可以按照美国专利 3,072,653 中公开的方法制备；胍卡巴嗪，该化合物可以按照英国专利 856,409 中公开的方法制备；异山梨醇，该化合物可以按照美国专利 3,160,641 中公开的方法制备；甘露醇；美托查酮，该化合物可以按照 Freudenberg 等, Ber., 1957, 90, 957 中公开的方法制备；莫唑胺，该化合物可以按照美国专利 4,018,890 中公开的方法制备；哌克昔林，该化合物可以按照以上公开的方法制备；替尼酸，该化合物可以按照美国专利 3,758,506 中公开的方法

制备；氨苯蝶啶，该化合物可以按照美国专利 3,081,230 中公开的方法制备；尿素。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本发明范围内的苯并噻二嗪衍生物利尿剂包括但不限于阿尔噻嗪，该化合物可以按照英国专利 902,658 中公开的方法制备；苄氟噻嗪，该化合物可以按照美国专利 3,265,573 中公开的方法制备；苄噻嗪，McManus 等，136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, 1959 年 9 月)，论文摘要，13-0；苄氢氯噻嗪，该化合物可以按照美国专利 3,108,097 中公开的方法制备；布噻嗪，该化合物可以按照英国专利 861,367 和 885,078 中公开的方法制备；氯噻嗪，该化合物可以按照美国专利 2,809,194 和 2,937,169 中公开的方法制备；氯噻酮，该化合物可以按照美国专利 3,055,904 中公开的方法制备；环戊噻嗪，该化合物可以按照比利时专利 587,225 中公开的方法制备；环噻嗪，该化合物可以按照 Whitehead 等，有机化学杂志 (Journal of Organic Chemistry), 1961, 26, 2814 中公开的方法制备；依匹噻嗪，该化合物可以按照美国专利 3,009,911 中公开的方法制备；乙噻嗪，该化合物可以按照英国专利 861,367 中公开的方法制备；芬喹唑，该化合物可以按照美国专利 3,870,720 中公开的方法制备；咧达帕胺，该化合物可以按照美国专利 3,565,911 中公开的方法制备；氢氯噻嗪，该化合物可以按照美国专利 3,164,588 中公开的方法制备；氢氟噻嗪，该化合物可以按照美国专利 3,254,076 中公开的方法制备；甲氯噻嗪，该化合物可以按照 Close 等，美国化学会志，1960, 82, 1132 中公开的方法制备；美替克仑，该化合物可以按照法国专利 M2790 和 1,365,504 中公开的方法制备；美托拉宗 (metolazone)，该化合物可以按照美国专利 3,360,518 中公开的方法制备；对氟噻嗪，该化合物可以按照比利时专利 620,829 中公开的方法制备；泊利噻嗪，该化合物可以按照美国专利 3,009,911 中公开的方法制备；喹乙唑酮，该化合物可以按照美国专利 2,976,289 中公开的方法制备；四氯噻嗪，该化合物

可以按照 Close 等, 美国化学会志, 1960, 82, 1132 中公开的方法制备; 三氯噻嗪, 该化合物可以按照 deStevens 等, *Experientia*, 1960, 16, 113 中公开的方法制备。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

本发明范围内的磺胺衍生物利尿剂包括但不限于: 乙酰唑胺, 该化合物可以按照美国专利 2,980,679 中公开的方法制备; 安布赛特, 该化合物可以按照美国专利 3,188,329 中公开的方法制备; 阿佐塞米, 该化合物可以按照美国专利 3,665,002 中公开的方法制备; 布美他尼, 该化合物可以按照美国专利 3,634,583 中公开的方法制备; 布他唑胺, 该化合物可以按照英国专利 769,757 中公开的方法制备; 氯米非那胺, 该化合物可以按照美国专利 2,809,194、2,965,655 和 2,965,656 中公开的方法制备; 氯非那胺, 该化合物可以按照 Olivier, *Rec. Trav. Chim.*, 1918, 37, 307 中公开的方法制备; 氯哌酰胺, 该化合物可以按照美国专利 3,459,756 中公开的方法制备; 氯索隆, 该化合物可以按照美国专利 3,183,243 中公开的方法制备; 二磺法胺, 该化合物可以按照英国专利 851,287 中公开的方法制备; 依索唑胺, 该化合物可以按照英国专利 795,174 中公开的方法制备; 呋塞米, 该化合物可以按照美国专利 3,058,882 中公开的方法制备; 美夫西特, 该化合物可以按照美国专利 3,356,692 中公开的方法制备; 甲醋唑胺, 该化合物可以按照美国专利 2,783,241 中公开的方法制备; 吡咯他尼, 该化合物可以按照美国专利 4,010,273 中公开的方法制备; 托拉塞米, 该化合物可以按照美国专利 4,018,929 中公开的方法制备; 曲帕胺, 该化合物可以按照日本专利 73 05,585 中公开的方法制备; 希帕胺, 该化合物可以按照美国专利 3,567,777 中公开的方法制备。所有这些美国专利所公开的内容均引入本文作为参考。

此外, 阿伐他汀及其可药用盐还可以是水合物或溶剂化物的形式。可用于本发明的抗高血压药及其可药用盐也可以是水合物或溶剂化物的形式。所述水合物和溶剂化物也包括在本发明的范围内。

本发明的药物复方和方法适用于在哺乳动物、特别是人中治疗动脉粥样硬化、心绞痛和特征在于同时存在高血压和高血脂的病症。此外，由于这些疾病和病症与发展心脏病和不利的的心脏事件密切相关，这些复方和方法因其具有抗动脉粥样硬化、抗心绞痛、抗高血压和抗高血脂作用而可用于心脏危险性的控制。

本发明化合物作为药物在治疗哺乳动物(例如人)动脉粥样硬化中的有效性可以通过本发明化合物在下述常规试验和临床试验中的活性证实。

阿伐他汀和抗高血压药单独及联合给药

治疗动脉粥样硬化的效果

该研究是对阿伐他汀或其可药用盐与抗高血压药的复方对于冠脉和颈动脉疾病发展/消退的影响的预期性随机化评估。该研究用来证实阿伐他汀或其可药用盐与抗高血压药的复方可在确认患有疾病的患者中有效地减缓或阻止冠状动脉疾病(CAD)的发展或使已存在的冠状动脉疾病消退，这可以通过冠状血管造影术或颈动脉超声的改变证实。

该研究是以双盲、安慰剂对照试验形式进行的，最少约 500 名受试者、优选约 780 至约 1200 名受试者，使用冠状动脉疾病血管造影术文件。特别优选在该研究中研究约 1200 名受试者。受试者在符合下述进入标准后允许进入研究。

进入标准：允许进入该试验的受试者必需符合一定的标准。因此，受试者必需是进行了临床冠状血管造影术的年龄在 18-80 岁之间的成年人，男性或女性均可。在随后通过定量冠状血管造影术(QCA)进行评估时，受试者在至少一个血管段(非 PTCA、非搭桥术或非 MI 血管)可判断在未来 3 年内不太可能需要手术上有明显的病灶损伤，如 30%至 50%。进行分析的血管段必需未经干预。由于经皮穿透心脏血管成形术(PTCA)通过插入气囊导管而干预血管，因此需要非 PTCA 血管段进行分析。进行分析的血管段还必需未受血栓形成事件例如

心肌梗塞(MI)的影响。因此需要非 MI 血管。进行分析的血管段包括：左干、近端、中端和远端左前降支，第一和第二对角分支、近端和远端左旋动脉、第一或最大间隙钝形边缘、近端、中端和远端右冠状动脉。通过导管插入术或放射性核素心室造影术或 ECHO 心电图测定，在有合格血管造影照片或在接受合格血管造影照片前 3 个月内，受试者的射血分数应大于 40%，条件是没有发生介入术事件如血栓形成事件或手术如 PTCA。

通常，由于患者的数量和设施的物理限制，该研究是在多个场所进行的。在进入研究时，受试者接受定量冠状血管造影术以及 B 型颈动脉超声波检查并在指定测试中心评估颈动脉柔顺性。由此建立各受试者的基线。一旦允许进入试验后，让受试者随机接受抗高血压药或其可药用盐(剂量取决于所选择的具体抗高血压药或其盐)和安慰剂或阿伐他丁钙(80mg)和安慰剂或抗高血压药或其可药用盐(剂量取决于所选择的具体抗高血压药或其盐)和阿伐他丁钙(80mg)。本领域技术人员可以理解，氨氯地平苯磺酸盐的游离碱形式或其它盐形式或抑制素的游离碱形式或其它盐形式也可用于本发明。对抑制素和氨氯地平苯磺酸盐的其它形式的剂量计算很容易通过将所涉及物质的分子量进行简单的比较来完成。抗高血压药的量可以根据需要而改变。为了受试者的最佳效果，医生可以决定使抑制素的量从 80mg 开始逐渐降低。对受试者监测 1-3 年，通常优选 3 年。在整个研究中，以规则的间隔对颈动脉的动脉粥样硬化和柔顺性进行 B 型颈动脉超声评估。

通常，适宜的间隔是 6 个月。通常用 B 超设备进行评估。但是，本领域技术人员可以使用其它方法进行该评估。冠状血管造影术在 1-3 年的治疗期结束时进行。对基线和治疗后的血管造影照片以及介入颈动脉 B 超图进行评估，评估新的损伤或已存在的动脉粥样硬化损伤的发展。对动脉柔顺性的度量进行评估，以评价相对于基线以及在 6 个月评估期内的改变。

本研究的第一个目的是为了证实，当通过定量冠状血管造影术

(QCA)测定时,抗高血压药和阿伐他丁的复方可以在患有冠状动脉疾病的受试者中减轻动脉粥样硬化损伤的发展。QCA 可以测定所测动脉腔内的孔道。

该研究的第一终点是冠状动脉树平均节段直径均值的改变。因此,沿着动脉节段长度的方向在多个部分测定动脉片段的直径。然后确定该节段的平均直径。在确定了许多节段的平均节段直径后,计算出所有节段均值的平均值以得到平均节段直径均值。接受阿伐他丁或其可药用盐和氯氯地平或其可药用酸加成盐的受试者的平均节段直径的递减变慢,完全停止,或者平均节段直径会增加。这些结果分别表明动脉粥样硬化的发展被延缓、动脉粥样硬化的发展停止和动脉粥样硬化的消退。

该研究的第二个目的是证实,根据对 12 个不同血管壁节段的平均最大内膜中层厚度测量值(平均最大值)与时间函数的斜率进行测定,抗高血压药和阿伐他丁或其可药用盐的复方在颈动脉中降低动脉粥样硬化的发展速率,大于单独使用氯氯地平或其可药用酸加成盐或阿伐他丁或其可药用盐时的效果。接受阿伐他丁或其可药用盐和氯氯地平或其可药用酸加成盐的受试者的内膜中层厚度增加变慢,停止增加或开始减少。这些结果分别表明动脉粥样硬化的发展被延缓、动脉粥样硬化的发展停止和动脉粥样硬化的消退。此外,这些结果可用于帮助确定剂量。

本发明化合物作为药物在治疗哺乳动物(例如人)心绞痛中的有效性可以通过本发明化合物在下述常规试验和临床试验中的活性证实。

阿伐他汀和抗高血压药单独及联合给药

治疗心绞痛的效果

该研究是证实阿伐他丁或其可药用盐和抗高血压药联合给药治疗有症状型心绞痛时的效果的双盲、平行、随机研究。

进入标准: 受试者为年龄在 18-80 岁之间的男性或女性,有过

典型的胸部疼痛史并且伴有如下心脏局部缺血的客观证据之一：(1)在 ECG 中 ST 段抬高 1 毫米或更多；(2)踏车应激试验阳性；(3)在超声中有新的壁运动异常；或(4)冠状血管造影照片有明显的狭窄。通常，约 30-50% 的狭窄被认为是明显的。

对每一受试者评估约 10 至 32 周。完成研究通常需要至少 10 周。在该筛选中使用足够的受试者以确保约 200-800 名受试者，优选约 400 名受试者能够完成研究。用如下进入标准对受试者进行筛选，时间为 4 周。在符合筛选标准后，对受试者目前所用的抗心绞痛药物进行洗出并稳定在长效硝酸酯如硝酸甘油、异山梨醇-5-单硝酸酯或异山梨醇二硝酸酯上。本筛选中所用术语“洗出”是指停止目前所用的抗心绞痛药物从而使基本上所有的所述药物均从受试者体内消除。8 周的时间可以同时完成洗出期和使受试者建立在稳定的所述硝酸酯的给药上。在长效硝酸酯稳定给药时每周心绞痛发作一或两次的受试者通常允许跳过洗出期。当受试者稳定在硝酸酯上后，受试者进入随机化期，条件是受试者持续有每周一或两次的心绞痛发作。在随机化期，将受试者随机分在下述四个研究组中的一组。在完成了洗出期后，对符合进入标准的受试者进行 24 小时的活动心电图 (ECG) 如 Halter 监测、运动应激测试如踏车，并用 PET (光子发射断层照相术) 扫描评估心肌灌注以建立各受试者的基线。当进行应激测试时，可以由技术员控制踏车的速度和踏车的坡度。在测试期间内，踏车的速度和踏车坡度的角度通常增加。各速度和坡度增加之间的时间间隔通常用改进的 Bruce Protocol 进行确定。

在完成了基线测定后，将受试者在下述四个研究组中的一组开始试验：(1)安慰剂；(2)阿伐他丁 (约 10mg-80mg)；(3)抗高血压药 (剂量取决于所选择的具体抗高血压药)；或(4)上述剂量的阿伐他丁和抗高血压药的复方。本领域技术人员可以理解，氨氯地平苯磺酸盐的游离碱形式或其它盐形式或抑制素的游离碱形式或其它盐形式也可用于本发明。对抑制素和氨氯地平苯磺酸盐的其它形式的剂量计算很容易通过将所涉及物质的分子量进行简单的比较来完成。然后

对受试者监测 2-24 周。

监测期结束后，受试者接受如下调查：(1)24 小时的活动 ECG，例如 Holter 监测；(2)运动应激测试(例如使用所述改进的 Bruce Protocol 的踏车测试)；(3)用 PET 扫描评估心肌灌注。患者仍每天都有疼痛的局部缺血事件并使用硝酸甘油。通常需要精确地记录在测试期间内患者心绞痛发作的次数。由于患者通常服用硝酸甘油来缓解疼痛或心绞痛发作，患者服用硝酸甘油的次数可以合理地精确记录心绞痛发作的次数。

为了证实本发明药物复方的效果和剂量，进行试验的人可以使用所描述的试验对受试者进行评估。当用 ECG 检测时，成功的治疗可以使局部缺血事件的发生率降低，可以使受试者在踏车上运动较长的时间或以更高的强度进行运动，或者可以无疼痛地进行踏车运动，或者在超声中表现出更好的灌注或较少的灌注不足。

本发明化合物作为药物在患有高血压和高血脂症合并症的哺乳动物(例如人)治疗高血压和高血脂症的有效性可以通过本发明化合物在下述常规试验和临床试验中的活性证实。

阿伐他汀和抗高血压药单独及联合给药对同时患有 高血压和高血脂的患者进行治疗的效果

该研究是证实阿伐他汀或其可药用盐和抗高血压药联合给药在患有轻度、中度或重度高血压和高血脂的患者中同时控制高血压和高血脂的效果的双盲、平行、随机研究。

对每一受试者评估 10-20 周，优选 14 周。在该筛选中使用足够的受试者以确保约 400-800 名受试者能够完成研究。

进入标准：受试者为同时患有高血脂和高血压的年龄在 18-80 岁之间的成年男性或女性。高血脂症的存在可以通过评估与某些阳性危险因素有关的受试者的低密度脂蛋白(LDL)水平进行证实。如果受试者没有冠心病(CHD)并且阳性危险因素少于两个，则当受试者的 LDL 大于或等于 190 时被认为是患有需要药物治疗的高血脂症。如果

受试者没有 CHD 并且有两个或多个阳性危险因素,则当受试者的 LDL 大于或等于 160 时被认为是患有需要药物治疗的高血脂症。如果受试者患有 CHD,则当受试者的 LDL 大于或等于 130 时被认为是患有高血脂症。

阳性危险因素包括: (1)男性在 45 岁以上, (2)女性在 55 岁以上, 其中所述女性未经历激素替代疗法(HRT), (3)早发性心血管疾病的家族史, (4)受试者经常吸烟, (5)受试者患有糖尿病, (6)HDL 低于 45, (7)受试者有高血压。HDL 高于 60 被认为是阴性危险因素, 可以抵销上述阳性危险因素之一。

当静息舒张血压(BP)大于 90 或静息收缩 BP 大于 140 时表明存在高血压。所有血压均为 5 分钟间隔三次测量的平均值。

用上述进入标准对受试者进行筛选。当符合所有筛选标准后, 对受试者目前所用的抗高血压药和降脂药进行洗出并使用 NCEP ATP II 步骤 1 饮食。NCEP ATP II(成人治疗方案, 第二次修订版)步骤 1 饮食提出了可以作为总热量摄取一部分被消耗的饱和及不饱和脂肪的量。本筛选中所用术语“洗出”是指停止目前所用的抗高血压药和降脂药从而使基本上所有的所述药物均从受试者体内消除。新诊断的受试者在试验开始前通常不进行治疗。这些受试者也使用 NCEP ATP II 步骤 1 饮食。在 4 周的洗出期和饮食稳定期后, 对受试者进行如下基线调查: (1)血压和(2)禁食脂质检查。禁食脂质检查测定受试者在禁食状态的基线脂质水平。通常, 受试者禁食 12 小时, 然后测定脂质水平。

在进行了基线调查后, 受试者开始接受下列项目之一: (1)固定剂量的抗高血压药, 剂量取决于所选择的具体抗高血压药; (2)固定剂量的阿伐他丁, 通常约 10-80mg; 或(3)上述剂量阿伐他丁和抗高血压药的复方。本领域技术人员可以理解, 氨氯地平苯磺酸盐的游离碱形式或其它盐形式或抑制素的游离碱形式或其它盐形式也可用于本发明。对抑制素和氨氯地平苯磺酸盐的其它形式的剂量计算很容易通过将所涉及物质的分子量进行简单的比较来完成。受试者持

续使用这些剂量至少 6 周，通常不超过 8 周。在 6-8 周结束后，使受试者返回测试中心以再次对基线进行评估。将研究结束时受试者的血压与受试者进入时的血压相比较。脂质检查测定总胆固醇、LDL-胆固醇、HDL-胆固醇、甘油三酯、apoB、VLDL(极低密度脂蛋白)和受试者脂质构成的其它成分。治疗后得到的数值相对于治疗前数值的改善表明了药物复方的有效性。

本发明化合物作为药物在存在不利心脏事件危险性的哺乳动物(例如人)中控制心脏危险性的有效性可以通过本发明化合物在下述常规试验和临床试验中的活性证实。

阿伐他汀和抗高血压药单独及联合给药对存在发生 未来的心血管事件危险性的受试者治疗的效果

该研究是证实阿伐他汀或其可药用盐和抗高血压药联合给药在存在发生未来心血管事件危险性的受试者中降低未来事件总危险性计算值的效果的双盲、平行、随机研究。该危险性用 Framingham 危险性方程计算。如果受试者与通过 Framingham 危险性方程计算出的平均值之间存在一个以上的标准差，则该受试者被认为存在发生未来心血管事件的危险性。该研究用来评估固定的阿伐他汀或其可药用盐和抗高血压药的复方通过同时控制高血压和高血脂在患有轻度至中度高血压和高血脂的患者中控制心血管危险性的效果。

对每一受试者评估 10-20 周，优选 14 周。募集足够的受试者以确保约 400-800 名受试者能够完成研究。

进入标准：该研究所包括的受试者为年龄在 18-80 岁之间的成年男性或女性受试者，其基线为 5 年危险性，所述危险性高于通过 Framingham 心脏研究(一种对成年男性和女性进行的前瞻性研究，用来表明哪些危险因素可用来预期冠心病的发展)所确定的对于所述受试者年龄和性别而言的中值。对年龄、性别、收缩压和舒张压、吸烟、是否存在糖不耐受、是否存在左心室肥大、血清胆固醇和高密度脂蛋白(LDL)高于 Framingham Population 标准值一个标准差以

上均进行评估以确定患者是否有发生不利心脏事件的危险性。将危险因素的值代入 Framingham 方程中并进行计算以确定受试者是否存在发生未来心血管事件的危险性。

用上述进入标准对受试者进行筛选。当符合所有筛选标准后，对受试者目前所用的抗高血压药和降脂药以及任何可能会影响筛选结果的其它药物进行洗出。然后对患者使用上述的 NCEP ATP II 步骤 1 饮食。新诊断的受试者在试验开始前通常不进行治疗。这些受试者也使用 NCEP ATP II 步骤 1 饮食。在 4 周的洗出期和饮食稳定期后，对受试者进行如下基线调查：(1) 血压；(2) 禁食；(3) 脂质检查；(4) 葡萄糖耐受试验；(5) ECG；(6) 心脏超声。这些测试用本领域技术人员公知的常规方法进行。ECG 和心脏超声通常用来测定是否存在左心室肥大。

在进行了基线调查后，患者开始接受下列项目之一：(1) 固定剂量的抗高血压药，剂量取决于所选择的具体抗高血压药；(2) 固定剂量的阿伐他汀，通常约 10-80mg；或 (3) 上述剂量阿伐他汀和抗高血压药的复方。本领域技术人员可以理解，氨氯地平苯磺酸盐的游离碱形式或其它盐形式或抑制素的游离碱形式或其它盐形式也可用于本发明。对抑制素和氨氯地平苯磺酸盐的其它形式的剂量计算很容易通过将所涉及物质的分子量进行简单的比较来完成。要求患者持续使用这些剂量并在 6-8 周内返回以再次对基线进行评估。此时，将新的数值代入 Framingham 方程以确定受试者未来心血管事件的危险性是否降低、升高还是没有改变。

以上试验证实了氨氯地平或其可药用酸加成盐和阿伐他汀或其可药用盐在治疗心绞痛、动脉粥样硬化、高血压合并高血脂症、心脏危险性控制中的效果，同时还提供了对本发明化合物之间的活性进行比较以及与其它已知化合物的活性进行比较的方法。这些比较的结果可用于确定在哺乳动物、包括人中治疗所述疾病的剂量水平。

以下剂量以及本说明书和所附权利要求书中所给出的其它剂量

是针对体重为约 65kg 至约 70kg 的一般人类患者的。本领域技术人员很容易根据患者的病史以及所存在的疾病如糖尿病确定出体重在 65kg 至 70kg 范围之外的患者所需的剂量。文中以及所附权利要求书中所给出的剂量均为每日剂量。

通常，根据本发明，下列抗高血压药以如下剂量进行给药：

地尔硫草，通常约 120mg 至约 480mg；

维拉帕米，通常约 20mg 至约 48mg；

非洛地平，通常约 2.5mg 至约 40mg；

伊拉地平，通常约 2.5mg 至约 40mg；

拉西地平，通常约 1mg 至约 6mg；

尼卡地平，通常约 32mg 至约 120mg；

硝苯地平，通常约 10mg 至约 120mg；

尼莫地平，通常约 120mg 至约 480mg；

尼索地平，通常约 5mg 至约 80mg；

尼群地平，通常约 5mg 至约 20mg；

贝那普利，通常约 10mg 至约 80mg；

卡托普利，通常约 50mg 至约 150mg；

依那普利，通常约 5mg 至约 40mg；

福辛普利，通常约 10mg 至约 80mg；

赖诺普利，通常约 10mg 至约 80mg；

喹那普利，通常约 10mg 至约 80mg；

洛沙坦，通常约 25mg 至约 100mg；

缬沙坦，通常约 40mg 至约 640mg；

多沙唑嗪，通常约 0.5mg 至约 16mg；

哌唑嗪，通常约 1mg 至约 40mg；

曲马唑嗪，通常约 1mg 至约 20mg；

阿米洛利，通常约 5mg 至约 20mg。

本领域技术人员可以理解，以上抗高血压化合物的剂量必需与每个具体的患者相适应。剂量的个体化取决于患者的病史以及患者

是否还同时使用其它可能会对上述抗高血压药产生干扰或不利影响的药物。剂量的个体化可以从化合物的低剂量开始，然后逐渐增加剂量直至获得所需的治疗效果。

通常，根据本发明，阿伐他汀钙的给药剂量一般为约 2.5mg 至约 160mg。优选阿伐他汀钙的给药剂量为约 10mg 至约 80mg。

本发明的化合物通常以含有至少一种本发明化合物以及可药用载体或稀释剂的药物组合物的形式给药。因此，本发明的化合物可以以任何常规的口服、胃肠外或经皮剂型单独或一起给药。

用于口服给药的药物组合物可以是溶液剂、混悬液、片剂、丸剂、胶囊、散剂等剂型。片剂含有各种赋形剂如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙以及各种崩解剂如淀粉(优选土豆淀粉或木薯淀粉)和某些复合硅酸盐，同时还含有粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外，润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石对于片剂的制备通常也是非常有用的。相似类型的固体组合物还可用作软和硬明胶胶囊的填充物；就此而言，优选的材料还包括乳糖以及高分子量的聚乙二醇。当需要用含水混悬液和/或酞剂进行口服给药时，可将本发明的化合物与各种甜味剂、矫味剂、着色剂、乳化剂和/或助悬剂以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合形式进行混合。

本发明的复方还可以以控释制剂如缓释或快速释放制剂的形式给药。所述本发明复方的控释制剂可以按照本领域技术人员公知的方法制备。给药方法可由主治医师在评估了患者的病情和需要后决定。

胃肠外给药可以采用在蓖麻油或花生油或含水丙二醇中的溶液，以及相应水溶性盐的无菌水溶液。如需要，可将所述含水溶液进行适当地缓冲，将液体稀释剂首先用足够的盐水或葡萄糖调至等渗。这些含水溶液特别适用于静脉内、肌肉内、皮下和腹膜内注射。就此而言，所用的无菌含水溶媒很容易通过本领域技术人员公知的常规方法获得。

制备含有一定量活性成分的各种药物组合物的方法是本领域技术人员已知的，或者对其是显而易见的。参见，例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 第 15 版(1975)。

本发明的药物组合物可以含有 0.1%-95%的本发明化合物，优选 1%-70%。在任何情况下，用于给药的组合物或制剂均应含有治疗待治疗患者的病情或疾病有效量的本发明化合物。

由于本发明涉及使用可以分别给药的活性成分的复方来治疗疾病，因此，本发明还涉及将不同的药物组合物以试剂盒的形式合并。该试剂盒含有两种不同的药物组合物：抗高血压药或其可药用盐，其中所述抗高血压药不是氯氯地平或其可药用酸加成盐；阿伐他汀或其可药用盐。该试剂盒含有用于包含不同组合物的容器如分开的小瓶或分开的箔袋，但是，也可以将不同的组合物包含在单一的、未分开的容器中。典型的试剂盒含有用于对不同成分给药的说明书。当不同成分优选以不同的剂型(例如口服和胃肠外)、不同的给药间隔进行给药，或者当复方中的某个成分需要由处方医师逐渐调节剂量时，试剂盒的形式是特别有利的。

应当理解，本发明不仅限于本文所描述的具体实施方案，并且可以对其进行各种改变和修饰而不超出以下权利要求所限定的本发明的实质和范围。