

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2006 年 4 月 6 日 (06.04.2006)



PCT



(10) 国际公布号
WO 2006/034631 A1

- (51) 国际专利分类号⁷: A61K 31/4422, (74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司(JEEKAI & PARTNERS); 中国北京市宣武门西大街甲 129 号金隅大厦 602 室, Beijing 100031 (CN).
31/41, A61P 9/12, 9/10
- (21) 国际申请号: PCT/CN2005/001544
- (22) 国际申请日: 2005 年 9 月 23 日 (23.09.2005)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200410081031.0
2004 年 9 月 30 日 (30.09.2004) CN
200510098619.1
2005 年 9 月 5 日 (05.09.2005) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN).
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 袁开红(YUAN, Kai-hong) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。周云曙(ZHOU, Yunshu) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。孙飘扬(SUN, Piaoyang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT 公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING AMLODIPINE AND ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER

(54) 发明名称: 包含氨氯地平 and 血管紧张素 II 受体抑制剂的组合物

(57) Abstract: A pharmaceutical composition or a kit of parts comprising amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and angiotensin II receptor blocker e.g. irbesartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A method of treatment the creature or human being of hypertension and existing the dangerous symptom of heart with the composition. The effect of the composition is synergism. The use of the composition, for the treatment for the disease selected from angina pectoris, atherosclerosis, mixed type hypertension and hyperlipemia.

(57) 摘要:

本发明涉及氨氯地平或其可药用酸加成盐和血管紧张素 II 受体抑制剂如厄贝沙坦等及其可药用盐的药物复方、含有所述复方的试剂盒以及使用该复方对高血压和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。该药物复方具有相加和协同作用, 可用于对患有心脏绞痛、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。

WO 2006/034631 A1

包含氨氯地平 and 血管紧张素 II 受体抑制剂的组合物

技术领域

本发明涉及氨氯地平或其可药用酸加成盐和血管紧张素 II 受体抑制剂如厄贝沙坦等及其可药用盐的药物复方、含有所述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。

本发明还涉及氨氯地平或其可药用酸加成盐和血管紧张素 II 受体抑制剂如厄贝沙坦等化合物或其可药用盐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。

背景技术

据 WHO 估计，约有 20% 成人患高血压，且在确诊病人中，有 75% 未能得到有效治疗。因高血压死亡者约占心血管疾病的发病率 50% 逐年上升，病残率也呈上升趋势，死亡率居高不下。据国内临床统计，血压下降 1.20/0.67KPa，每年约可防止 45 万人死于卒中。有研究显示，血压降低 0.67Kpa，心血管危险下降 30%。

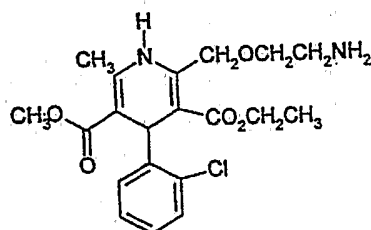
随着血压的升高，卒中、冠状动脉事件的危险性随之增大，高血压是冠心病、脑血管疾病、肾血管疾病的主要致病因素，也是成人死亡、病残的主要原因。

临床治疗的目标是采用耐受性较好的药物有效控制血压；预防或转心、肾、脑靶器官的损害；降低心血管病的死亡率和发病率。临床常用的抗血压药物中，20 世纪 80 年代开发的 ACE 抑制剂可说是一类很有效的降血压药物，在药理学上 ACE 抑制剂具有如下优点：(1) 优于一般扩血管药，血压下降时，心、肾血流量不下降。(2) 优于钙拮抗剂，不会引起水、钠潴留，不增快心率。(3) 优于 α - 阻滞剂，不会引起体位性低血压。(4) 优于老一代降压药，无中枢作用。(5) 优于硝酸酯类药物，无耐药性，无肝脏首过效应。(6) 无停药反跳现象。

但是，由于 ACE 抑制剂存在着不可克服的不良反应，如非剂量相关性的刺激性干咳 (5%~20%)，咽、喉，呼吸道，肺等致命性血管神经性水肿 (0.1~0.2%)，从而促使人们研制开发血管紧张 II (Ang II) 受体拮抗剂，避免了缓激肽的上升，直接阻滞了 AT1 受体。AT1 拮抗抑制剂 Ang II 介导的血管收缩，同时，抑制 Ang II 介导的肾小管钠、水重吸收；抑制 RAS 对压力受体反射的调控，提高敏感性，对交感神经兴奋具有抑制作用并介导中枢及外周交感神经的加压作用，AT1 拮抗剂与 ACE 抑制剂作用的区别是受体水平阻断，而非 ACE 途径阻滞。ACE 抑制剂有利于阻滞 Ang II，而缓激肽上升则不利于糜酶产生 Ang II；AT1 拮抗剂有利于阻滞 Ang II 不利 Ang II 的产生，70% 依靠糜酶，30% 依靠 ACE。

美国专利 4,572,909 (该文献引入本文作为参考) 公开了用作强效抗局部缺血

和抗高血压药的氨氯地平以及相关的二氢吡啶化合物。美国专利 4,879,303 (该文献引入本文作为参考) 公开了氨氯地平苯磺酸盐。氨氯地平和氨氯地平苯磺酸盐是强的长效钙通道阻滞剂。因此, 氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐和氨氯地平的其它可药用酸加成盐可以用作抗高血压药和抗局部缺血药物。在美国专利 5,155,120 中还公开了氨氯地平及其可药用酸加成盐在治疗充血性心衰中的用途。氨氯地平苯磺酸盐目前以 Norvasc® 的名称销售。氨氯地平具有如下结构式。



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。

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血脂的遵从性要好。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%。

发明内容

本发明涉及一种药物组合物, 以下称为“组合物 A”, 其含有药物有效量的氨氯地平或其可药用酸加成盐、药物有效量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐以及可药用载体, 其中氨氯地平的每天用量为 0.25~50mg, 优选每天给予 0.5~25mg; 厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的每天用量为 0.5~600mg, 优选每天给予 1~300mg。

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, 所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

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, 所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

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 B”, 其中, 所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

本发明还涉及组合物 B 的一种药物组合物, 其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在患有高血压和高血脂症的哺乳动物中包括人达到抗高血压效果和降血脂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抗高血压效果和降血脂效果的总和, 所述第二药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成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血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。

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, 所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

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, 所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

更具体地讲,本发明涉及组合物 BA 的一种药物组合物,其中,所述的第二组合物含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在患有高血压和高血脂症的哺乳动物中达到抗高血压效果和降血脂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抗高血压效果和降血脂效果的总和,所述第二药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂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氨氯地平或其可药用酸加成盐和可药用载体或稀释剂。

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,所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

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,所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

更具体地讲,本发明涉及组合物 CA 的一种药物组合物,其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在患有高血压和高血脂症的哺乳动物中达到抗高血压效果和降血脂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抗高血压效果和降血脂效果,所述第二药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和药用载体或稀释剂,所述第一药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成盐和药用载体或稀释剂。

更具体地讲,本发明涉及组合物 D 的一种药物组合物,其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在患有高血压和高血脂症的哺乳动物中达到抗高血压效果和降血脂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抗高血压效果和降血脂效果,所述第二药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成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血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。

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,所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

本发明还涉及组合物 EA 的一种药物组合物,其中,所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在患有心绞痛的哺乳动物中达到抗心绞痛效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 F”，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抗心绞痛效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂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氨氯地平或其可药用酸加成盐和可药用载体或稀释剂。

具体地讲，本发明涉及组合物 F 的一种药物组合物，以下称为“组合物 FA”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 FA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 FB”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

更具体地讲，本发明涉及组合物 FA 的一种药物组合物，其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在患有心绞痛的哺乳动物中达到抗心绞痛效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 G”，所述效果大于分别给药所述第一和第二药物组合物所达到的抗心绞痛效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成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血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。

具体地讲，本发明涉及组合物 G 的一种药物组合物，以下称为“组合物 GA”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 GA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 GB”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

更具体地讲，本发明涉及组合物 GA 的一种药物组合物，其中所述第二药物组合物含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在患有心绞痛的哺乳动物中达到抗心绞痛效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 H”，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抗心绞痛效果，所述第二药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂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氨氯地平或其可药用酸加成盐和可药用载体或稀释剂。

更具体地讲，本发明涉及组合物 H 的一种药物组合物，其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在患有心脏痛的哺乳动物中达到抗心脏痛效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 J”，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抗心脏痛效果，所述第二药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成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血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。

具体地讲，本发明涉及组合物 J 的一种药物组合物，以下称为“组合物 JA”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

本发明还涉及组合物 JA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 JB”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在哺乳动物中达到抗动脉粥样硬化效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 K”，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抗动脉粥样硬化效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成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血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。

具体地讲，本发明涉及组合物 K 的一种药物组合物，以下称为“组合物 KA”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 KA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 KB”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

更具体地讲，本发明涉及组合物 KA 的一种药物组合物，以下称为“组合物 KB”，其中所述第二药物组合物含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 KB 的一种药物组合物，以下称为“组合物 KC”，其中所述抗动脉粥样硬化效果表现为延缓动脉粥样硬化斑的发展。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 KC 的一种药物组合物，其中，在冠状动脉延缓所述动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及组合物 KC 的一种组合物，其中，在颈动脉延缓所述动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及组合物 KC 的一种组合物，其中，在外周动脉系统延缓所述动脉粥样硬化斑的发展。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 KD 的一种组合物，以下称为“组合物 KD”，

其中所述抗动脉粥样硬化效果表现为动脉粥样硬化斑的消退。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 KD 的一种组合物，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在冠状动脉。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 KD 的一种组合物，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在颈动脉。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 KD 的一种组合物，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在外周动脉系统。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在哺乳动物中达到抗动脉粥样硬化效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 L”，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抗动脉粥样硬化效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成盐和药用载体或稀释剂。

具体地讲，本发明涉及组合物 L 的一种组合物，以下称为“组合物 LA”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 LA 的一种组合物，以下称为“组合物 LB”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

更具体地讲，本发明涉及组合物 LA 的一种组合物，以下称为“组合物 LB”，其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 LB 的一种组合物，以下称为“组合物 LC”，其中所述抗动脉粥样硬化效果表现为延缓动脉粥样硬化斑的发展。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 LC 的一种组合物，其中，在冠状动脉延缓所述动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及组合物 LC 的一种组合物，其中，在颈动脉延缓所述动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及组合物 LC 的一种组合物，其中，在外周动脉系统延缓所述动脉粥样硬化斑的发展。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 LB 的一种组合物，以下称为“组合物 LD”，其中所述抗动脉粥样硬化效果表现为动脉粥样硬化斑的消退。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 LD 的一种组合物，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在冠状动脉。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 LD 的一种组合物，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在颈动脉。

更具体地讲，本发明还涉及组合物 LD 的一种组合物，其中，所述动脉粥样硬

化斑的消退发生在外周动脉系统。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在哺乳动物中达到抗动脉粥样硬化效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 M”，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抗动脉粥样硬化效果，所述第二药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成盐和药用载体或稀释剂；条件是，所述血管紧张素 II 受体抑制剂不是阿伐他汀或其可药用盐。

更具体地讲，本发明涉及组合物 M 的一种组合物，其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在哺乳动物中达到抗动脉粥样硬化效果的第一药物组合物，以下称为“组合物 N”，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抗动脉粥样硬化效果，所述第二药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成盐和药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。

具体地讲，本发明涉及组合物 N 的一种组合物，以下称为“组合物 NA”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

本发明还涉及组合物 NA 的一种组合物，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在存在发生不利心脏事件危险性的哺乳动物中控制心脏危险性的第一药物组合物，以下称为“组合物 P”，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控制心脏危险性效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成盐和药用载体或稀释剂。

具体地讲，本发明涉及组合物 P 的一种组合物，以下称为“组合物 PA”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 PA 的一种组合物，以下称为“组合物 PB”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

更具体地讲，本发明涉及组合物 PA 的一种组合物，其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在存在发生不利心脏事件危

险性的哺乳动物中控制心脏危险性的第一药物组合物，以下称为“组合物 Q”，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控制心脏危险性效果的总和，所述第二药物组合物含有一定量的氨氯地平或其药用酸加成盐和药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和药用载体或稀释剂。

具体地讲，本发明涉及组合物 Q 的一种组合物，以下称为“组合物 QA”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

具体地讲，本发明涉及组合物 QA 的一种组合物，其中，所述抑制素是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

更具体地讲，本发明涉及组合物 QA 的一种组合物，其中所述第二药物组合物含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在存在发生不利心脏事件危险性的哺乳动物中控制心脏危险性的第一药物组合物，以下称为“组合物 R”，所述效果大于分别给药所述第一或第二药物组合物所达到的控制心脏危险性的效果，所述第二药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成盐和药用载体或稀释剂。

更具体地讲，本发明涉及组合物 R 的一种组合物，其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及用于和第二药物组合物一起使用以在存在发生不利心脏事件危险性的哺乳动物中控制心脏危险性的第一药物组合物，以下称为“组合物 S”，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控制心脏危险性的效果，所述第二药物组合物含有一定量的氨氯地平或其可药用酸加成盐和药用载体或稀释剂，所述第一药物组合物含有一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐和药用载体或稀释剂。

具体地讲，本发明涉及组合物 S 的一种组合物，以下称为“组合物 SA”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

本发明还涉及组合物 SA 的一种组合物，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

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氨氯地平或其可药用酸加成盐和可药用

载体或稀释剂；

b. 在第二单位剂量形式中的一定量的血管紧张素 II 受体抑制剂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。

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，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐

本发明还涉及试剂盒 AA 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AB”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

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 AZ”，其中含有氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

本发明还涉及试剂盒 A 的一种试剂盒，其中所述治疗效果是治疗高血压和高血脂症。

本发明还涉及试剂盒 A 的一种试剂盒，其中所述治疗效果是治疗心绞痛。

本发明还涉及试剂盒 A 的一种试剂盒，其中所述治疗效果是控制心脏危险性。

本发明还涉及试剂盒 A 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AB”，其中所述治疗效果是治疗动脉粥样硬化。

本发明还涉及试剂盒 A 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AC”，其中所述动脉粥样硬化的治疗是延缓动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及试剂盒 AC 的一种试剂盒，其中，在冠状动脉延缓动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及试剂盒 AC 的一种试剂盒，其中，在颈动脉延缓动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及试剂盒 AC 的一种试剂盒，其中，在外周动脉系统延缓动脉粥样硬化斑的发展。

试剂盒 AB 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AD”，其中所述动脉粥样硬化的治疗是引起动脉粥样硬化斑的消退。

本发明还涉及试剂盒 AD 的一种试剂盒，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在冠状动脉。

本发明还涉及试剂盒 AD 的一种试剂盒，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在颈动脉。

本发明还涉及试剂盒 AD 的一种试剂盒，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在外周动脉系统。

本发明还涉及试剂盒 AZ 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AE”，其中，所述治疗效果是治疗高血压和高血脂症。

本发明还涉及试剂盒 AZ 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AF”，其中所述治疗效果是治疗心绞痛。

本发明还涉及试剂盒 AZ 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AG”，其中所述治疗效果是控制心脏危险性。

本发明还涉及试剂盒 AZ 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AH”，其中所述治疗效果是治疗动脉粥样硬化。

本发明还涉及试剂盒 AH 的一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AJ”，其中所述动脉粥样硬化的治疗是延缓动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及试剂盒 AJ 的一种试剂盒，其中，在冠状动脉延缓动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及试剂盒 AJ 的一种试剂盒，其中，在颈动脉延缓动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及试剂盒 AJ 的一种试剂盒，其中，在外周动脉系统延缓动脉粥样硬化斑的发展。

本发明还涉及一种试剂盒，以下称为“试剂盒 AK”，其中所述动脉粥样硬化的治疗是引起动脉粥样硬化斑的消退。

本发明还涉及试剂盒 AK 的一种试剂盒，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在冠状动脉。

本发明还涉及试剂盒 AK 的一种试剂盒，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在颈动脉。

本发明还涉及试剂盒 AK 的一种试剂盒，其中，所述动脉粥样硬化斑的消退发生在外周动脉系统。

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，所述第一化合物是氨氯地平或其可药用酸加成盐；

(b)一定量的第二化合物，所述第二化合物是血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐；

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。

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，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

本发明涉及方法 AA 的一种方法，以下称为“方法 AB”，其中，所述血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦或厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的可药用盐。

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

包含氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用的氨氯地平盐。

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同时给药。

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 AE”，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 AF”，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 AG”，其中所述治疗包括抗高血压治疗和抗高血脂治疗。

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治疗和抗高血脂治疗。

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

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 AB 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，其中所述治疗包括抗动脉粥样硬化的治疗。

本发明还涉及方法 AE 的一种方法，其中所述治疗包括抗动脉粥样硬化的治疗。

本发明还涉及方法 AF 的一种方法，其中所述治疗包括抗动脉粥样硬化的治疗。

氨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。通常优选的氨氯地平制剂是 Norvasc[®]。

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 Science, Mack Publishing Company, Easton, 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：氨氯地平或其可药用酸加成盐；血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐。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。

本发明以下剂量以及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，氨氯地平的给药剂量一般为约0.25mg至约50mg。优选氨氯地平的给药剂量为约0.5mg至约25mg。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也可以用于本发明。对氨氯地平苯磺酸盐的其它形式或游离碱形式或其它盐形式的剂量的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。

通常，根据本发明，上述血管紧张素 II 受体抑制剂以如下剂量进行给药：

厄贝沙坦，通常约25mg至约600mg，优选约50mg至约300mg；

替米沙坦，通常约5mg至约400mg，优选约10mg至约200mg；

缬沙坦，通常约10mg至约600mg，优选约20mg至约300mg。

氯沙坦，通常约5mg至约400mg，优选约10mg至约200mg；

坎地沙坦，通常约0.5mg至约100mg，优选约1mg至约50mg；

本领域技术人员可以理解，上述血管紧张素 II 受体抑制剂的游离碱形式或其它盐形式也可以用于本发明。对所述血管紧张素 II 受体抑制剂的其它形式或游离碱形式或其它盐形式的剂量的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。

具体实施方式

实施例 1 厄贝沙坦、氨氯地平联合治疗中重度高血压的疗效观察

HOT 研究表明，70%的高血压患者需要联合用药才能达到降压的目标值。美国预防、检测、评估与治疗高血压联合和会第七次报告（JNC 7）指出，大多数高血压患者需要 2 种或 2 种以上的降压药来达到目标血压（ $<140/90$ mmHg=，如果血压超过目标血压值的 20/10mmHg，应考虑选用 2 种降压药作为初始用药。我们选用血管紧张素 II 受体₁（AT₁）阻滞剂厄贝沙坦（Irbesartan）（由江苏恒瑞医药股份有限公司提供）和钙拮抗剂氨氯地平（Amlodipine）（北京赛科药业有限公司生产）联合治疗中重度高血压，初步取得良好的效果，总结报告如下：

一、资料和方法

按照《中国高血压防治指南》诊断标准，选择未服降压药或停药 2 周以上的中重度高血压患者（SBP ≥ 160 及/或 DBP ≥ 100 mmHg），排除继发性高血压、严重心肝肾功能损害、妊娠及哺乳期妇女、药物过敏者。

入选病人分 2 组，第一组（Aml·组）8 例，服氨氯地平 5mg 一日一次，4 周，第二组（Irb+Aml 组）10 例，服厄贝沙坦 150mg 及氨氯地平 5mg 一日一次，4 周。

其中有 6 例来自第一组的继续治疗。在治疗过程中, 按《心血管药物临床试验评价方法的建议》的要求, 每 2 周测定坐位血压、立位血压, 询问和观察不良反应, 治疗前后查血糖、血脂、肌酐、谷丙转氨酶、钾、钠及心电图。

疗效标准按卫生部制定的《心血管系统药物临床研究指导原则评定》, (1) 显效: 舒张压下降 $\geq 10\text{mmHg}$ 并降至正常或下降 20mmHg 以上。(2) 有效: 舒张压下降未达 10mmHg , 但降至正常或下降 $10\sim 19\text{mmHg}$ 。(3) 无效: 未达到上述标准。此外, 根据《中国高血压防治指南》降压目标应达到 $< 140/90\text{mmHg}$, 计算降压治疗的达标率, 这也是近年来常用的疗效指标。

二、结果

1. 单用氨氯地平治疗中重度高血压, 收缩压在 2 周时下降 14.2mmHg , 4 周时下降 19.8mmHg , 舒张压分别下降 11.0 及 12.8mmHg 。总有效率在第 4 周和 4 周时分别为 $5/8$ 和 $6/8$, 其中显效率分别为 $2/8$ 和 $3/8$, 血压达标者 1 例, 达标率为 $1/8$ 。(详见表 1、表 3、表 5)。

2. 厄贝沙坦、氨氯地平联合治疗中重度高血压, 收缩压在 2 周时下降 28.2mmHg , 4 周时下降 33.6mmHg , 舒张压在 2 周和 4 周时分别下降 15.6 和 18.3mmHg , 总有效率在 2 周和 4 周时分别为 $8/10$ 和 $9/10$, 其中显效率分别 $6/10$ 和 $7/10$, 达标率在 2 周和 4 周时分别 $3/10$ 和 $6/10$ 。(详见表 2、表 3、表 5)

3. 治疗前后心率分别为 75.8 次/分和 74.2 次/分, 无显著变化。未发现直立性低血压、肝肾功能损害及其他不良反应。

表 1 氨氯地平降压效果

(n=8)	治疗前	治疗后	
		2W	4W
SBP	165.4 ± 10.3	150.1 ± 16.1	145.5 ± 12.3
DBP	104.3 ± 7.2	93.3 ± 5.1	91.5 ± 5.9

SBP 收缩压 DBP 舒张压 血压单位 mmHg ($1\text{mmHg}=0.1333\text{Kpa}$)

表 2 厄贝沙坦、氨氯地平联合降压效果

(n=10)	治疗前	治疗后	
		2W	4W
SBP	164.2 ± 14.7	136.0 ± 11.5	130.6 ± 11.7
DBP	103.1 ± 6.1	87.5 ± 5.3	84.6 ± 4.8

表 3 两组血压降压值

	SBP (mmHg)		DBP(mmHg)	
	2W	4W	2W	4W
Aml	14.2	19.8	11.0	12.8
Irb+Aml	28.2	33.6	15.6	18.5

Aml 氨氯地平 Irb 厄贝沙坦

表 4 氨氯地平降压效果

	有效率			达标率
	总有效率	显效	有效	
2W	5/8	2/8	3/8	1/8
4W	6/8	3/8	3/8	1/8

表 5 厄贝沙坦、氨氯地平联合治疗疗效分析

(n=10)	有效率			达标率
	总有效率	显效	有效	
2W	8/10	6/10	2/10	3/10
4W	9/10	7/10	2/10	6/10

三、结论

根据初步研究结果

1. 单用氨氯地平治疗中重度高血压有一定效果，总有效率达 65%，但显效率只有 25%，降压达标者只有 1 例，达标率 12.5%，不能满足大多数中重度高血压治疗要求。

2. 厄贝沙坦、氨氯地平联合治疗中重度高血压，总有效率达 90%，显效率 70%，达标率在第 2 周和第 4 周时分别达到 30%和 60%，疗效显著优于单用氨氯地平。厄贝沙坦和氨氯地平联合应用，具有降压幅度大，达标速度快，毒副作用小等优点，适合中重度高血压的初始治疗。

实施例 2： 厄贝沙坦和氨氯地平联用对自发性高血压大鼠血压及血压波动性的协同作用

目的： 观察厄贝沙坦和氨氯地平联用时对自发性高血压大鼠血压和血压波动性效应的协同作用。

受试药物：厄贝沙坦，白色粉末。氨氯地平，淡黄色粉末。由恒瑞医药有限公司

提供。

动物：自发高血压大鼠 74 只，20—24 周龄，体重 200-300g，雌雄各半，由第二军医大学实验动物中心提供。

实验分组：

分组	动物数(只)	剂量 (mg/kg)
羧甲基纤维素钠组(空白对照组)	8	0
氨氯地平组 1	8	0.5
氨氯地平组 2	10	1.0
氨氯地平组 3	8	2.0
厄贝沙坦组	10	50.0
厄贝沙坦+氨氯地平组 1	10	50.0+0.5
厄贝沙坦+氨氯地平组 2	10	50.0+1.0
厄贝沙坦+氨氯地平组 3	10	50.0+2.0

给药方式：

经胃痿管给药。

主要实验步骤

用聚乙烯管(polyethylene, PE)PE10 和 PE50 热对接制成动脉导管。应用时导管内充满肝素化聚乙烯吡咯烷酮液。自发性高血压大鼠以地西洋 5mg/kg+盐酸氯氨酮 50mg/kg 腹腔注射麻醉后背位固定。将动脉导管从左侧股动脉插入到腹主动脉下段。然后进行胃造痿插管。术后恢复 2 天，将动脉导管经灌注三通管与压力换能器连接。每搏血压信号经压力换能器转换为生物信号，由计算机实时记录每搏收缩压，舒张压和心动间期。大鼠与计算机系统连接稳定 12 小时后，记录一小时内血压和心动间期作为正常对照。然后经胃痿管给予受试药物或空白对照液。连续记录给药后 25 小时内的血压和心动间期。观察收缩压，舒张压及其波动性和心动间期的变化情况。

实验结果：

表 1 厄贝沙坦和氨氯地平对自发性高血压大鼠 24 小时平均血压的影响

Drug	Dose(mg/kg)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
con		179±9.0	110±14.0
Amlo	0.5	171±14.0	105±12.8
Amlo	1.0	169±11.4*	106±9.7
Amlo	2.0	154±9.7*	87±17.2**

Irbe	50	161±25.2*	107±29.2
Irbe+Amlo	50+0.5	157±27.1**	117±21.1
Irbe+Amlo	50+1.0	156±17.5**	97±13.9*
Irbe+Amlo	50+2.0	147±24.3**	96±19.1*

注：SBP, 收缩压；DBP, 舒张压；n=10, 与对照组相比, *p<0.05, **p<0.01

表 1 实验结果表明：单用氨氯地平 1.0, 2.0 mg/kg, 厄贝沙坦 50mg/kg 以及厄贝沙坦加氨氯地平 50.0+0.5, 50.0+1.0, 50.0+2.0 mg/kg 可显著降低自发性高血压大鼠 24 小时平均收缩压；氨氯地平 2.0 mg/kg 和厄贝沙坦加氨氯地平 50.0+1.0, 50.0+2.0 mg/kg 可显著降低自发性高血压大鼠 24 小时平均舒张压。

表 2 厄贝沙坦和氨氯地平对自发性高血压大鼠给药后第 24 小时血压的影响

Drug	Dose (mg/kg)	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)	
		Before	After	Before	After
con		180±13.1	179±11.6	112±19.9	109±14.2
Amlo	0.5	181±12.7	177±14.6	118±11.5	110±12.4
Amlo	1.0	178±11.8	168±18.4	118±8.4	105±15.8
Amlo	2.0	178±10.0	169±28.5	111±7.2	92±18.8*
Irbe	50	171±10.4	148±38.4*	116±9.8	111±44.1
Irbe+Amlo	50+0.5	169±19.5	146±33.3*	119±18.5	97±34.0
Irbe+Amlo	50+1.0	181±16.3	151±20.5**	121±16.0	91±16.1*
Irbe+Amlo	50+2.0	172±14.7	144±28.0**	116±19.0	92±25.5*

注：SBP, 收缩压；DBP, 舒张压；n=10 . 与对给药前相比, *p<0.05, **p<0.01

表 2 实验结果表明：厄贝沙坦 50.0mg/kg 以及厄贝沙坦加氨氯地平 50.0+0.5, 50.0+1.0, 50.0+2.0mg/kg 可显著降低自发性高血压大鼠给药后第 24 小时的收缩压；单用氨氯地平 2.0 mg/kg 和厄贝沙坦和氨氯地平 50.0+1.0, 50.0+2.0mg/kg 可显著降低自发性高血压大鼠给药后第 24 小时的舒张压。

表 3 厄贝沙坦和氨氯地平对自发性高血压大鼠给药后第 24 小时血压波动性的影响

Drugs	Doses (mg/kg)	SBPV (mmHg)		DBPV (mmHg)	
		1 st h	25 th h	1 st h	25 th h
Amlo	0.5	12.1±2.4	10.3±2.1**	9.3±2.8	7.8±3.2**
Amlo	1.0	11.4±1.9	10.4±2.5*	10.5±2.5	7.3±3.1*
Amlo	2.0	13.1±2.0	11.9±2.7	9.7±1.3	8.7±1.8
Irbe	50	9.2±1.8	8.9±2.6	7.4±1.13	7.4±3
Irbe+Amlo	50+0.5	8.05±1.8	7.5±2.2	7.2±2.3	6.9±1.9
Irbe+Amlo	50+1.0	9.8±1.9	7.5±1.9*	6.8±0.9	6.0±1.1*
Irbe+Amlo	50+2.0	8.9±2.3	7.3±1.2**	8.2±1.9	6.1±1.4*

SBPV, 收缩压波动性; DBPV, 舒张压波动性; 每组 n=8-10。与给药前相比, *p<0.05, **p<0.01

表 3 实验结果表明: 单用氨氯地平 1.0, 2.0 mg/kg 以及厄贝沙坦加氨氯地平 50+1.0, 50+2.0mg/kg 可显著降低自发性高血压大鼠给药后第 24 小时(25th h)收缩压及舒张压波动性。而单用厄贝沙坦 50mg/kg 及 50+0.5 mg/kg 对自发性高血压大鼠给药后第 24 小时收缩压及舒张压波动性无显著影响。

表 4 厄贝沙坦和氨氯地平对自发高血压大鼠收缩压降压概率

Drug	Dose (mg/kg)	probability
Amlo	0.5	2/8
Amlo	1.0	3/10
Amlo	2.0	5/8
Irbe	50	5/10
Irbe+Amlo	50+0.5	5/10
Irbe+Amlo	50+1.0	8/10
Irbe+Amlo	50+2.0	8/10

注: 以给药后第 24 小时与药前一小时平均收缩压相比, 收缩压降低 20mmHg 即为有效降压。

表 4 列出了各组动物对相应的药物起有效反应的百分率。按此百分率, 再以下列公式求出三种不同比例联用的 q 值。 $q=PA+B/(PA+PB-PA \times PB)$ 。实验结果表明: 厄贝沙坦加氨氯地平以 50+1.0 mg/kg 的比例降低自发高血压大鼠收缩压的 q 值最大(1.23), 而 50+0.5 和 50+2.0mg/kg 组的 q 值分别为 0.833 和 0.985。该实验结果表明: 厄贝沙坦加氨氯地平 50+1.0 mg/kg 时有显著的协同降压作用。

实验结论:

本实验结果提示: 厄贝沙坦和氨氯地平以 50+1.0 mg/kg 比例联用时对降低自发性高血压大鼠收缩压有协同作用。

动物: 自发高血压大 64 只, 20—24 周龄, 体重 200—300g, 雌雄各半, 由第二军医大学实验动物中心提供。

实验分组:

分组	动物数(只)	剂量 (mg/kg/d)
空白对照组	10	0
厄贝沙坦组	12	50.0
氨氯地平组	12	1.0
厄贝沙坦+氨氯地平组 1	10	25.0+0.5
厄贝沙坦+氨氯地平组 2	10	50.0+1.0
厄贝沙坦+氨氯地平组 3	10	100.0+2.0

给药方式:

将药物按动物每日的食料量掺入大鼠标准饲料中, 让动物自行食用。

主要实验步骤

将药物按动物每日的食料量掺入大鼠标准饲料中, 让动物自行食用, 对照组动物则食用不加药物的大鼠标准饲料。动物自由饮水, 各组动物的室内温度、相对湿度及光照时间均相同。治疗四个月后, 各组大鼠以地西泮 5mg/kg+盐酸氯氨酮 50mg/kg 腹腔注射麻醉后背位固定, 将动脉导管从左侧股动脉插入到腹主动脉下段, 同时行左侧股静脉插管。恢复 2 天后, 将动脉导管经灌注三通管与压力换能器连接。每搏血压信号经压力换能器转换为生物信号, 由计算机实时记录每搏收缩压和舒张压。大鼠与计算机系统连接后稳定 6 小时, 然后连续记录 5 小时收缩压和舒张压。记录完后将动物断头处死, 取心脏和主动脉进行病理学检查。

实验结果:

表 1 厄贝沙坦和氨氯地平长期治疗对自发性高血压大鼠 24 小时平均血压的影响

Drug	Dose (mg/kg/d)	n	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
con		9	184±9.8	123±9.2
Irb	50	9	158±12**	108±13**
Aml	1.0	9	165±6.7**	109±4.6**
Irb+Aml	25+0.5	10	160±15**	106±11**
Irb+Aml	50+1.0	8	150±7**	98±5.2**
Irb+Aml	100+2.0	10	138±12**	91±9.4**

注: SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; 与对照组相比, **p<0.01

表 1 实验结果表明: 与对照组相比较, 各药物治疗组自发性高血压大鼠的收缩压和舒张压均显著降低。厄贝沙坦 (50.0mg/kg/d)、氨氯地平 (1.0mg/kg/d) 以及厄贝沙坦加氨氯地平 (25.0+0.5, 50.0+1.0, 100.0+2.0mg/kg/d) 治疗组的收缩压分别比对照组下降 14%、10%、13%、18%和 25%, 其舒张压分别比对照组下降 12%、11%、14%、20%和 26%。

表 2 厄贝沙坦和氨氯地平长期治疗对自发性高血压大鼠器官损伤的影响

Drug	Dose (mg/kg/d)	n	LVW/BW (mg/kg)	AW/length (mg/mm)
con		10	2.92±0.30	1.42±0.18
Irb	50	12	2.52±0.22**	1.21±0.14**
Aml	1.0	12	2.58±0.26**	1.22±0.07**

Irb+Aml	25+0.5	11	2.64±0.17*	1.19±0.09**
Irb+Aml	50+1.0	10	2.34±0.11**	1.10±0.09**
Irb+Aml	100+2.0	11	2.23±0.20**	1.07±0.11**

注：LVW/BW，左心室重和体重之比；AW/length，胸主动脉重和长度之比。
与对照组相比，*p<0.05，**p<0.01

表 2 实验结果表明：与对照组相比较，各药物治疗组自发性高血压大鼠的左心室肥厚（其指标为 LVW/BW）和主动脉肥厚（其指标为 AW/length）均显著减轻。厄贝沙坦（50.0mg/kg/d）、氨氯地平（1.0mg/kg/d）以及厄贝沙坦加氨氯地平（25.0+0.5, 50.0+1.0, 100.0+2.0mg/kg/d）治疗组的 LVW/BW 分别比对照组下降 14%、12%、10%、20%和 24%，其 LVW/BW 分别比对照组下降 15%、14%、16%、23%和 25%。

表 3 厄贝沙坦和氨氯地平对自发高血压大鼠收缩压降压概率

Parameter	Drug	Dose (mg/kg/d)	Probability	q Value
SBP	Irb	50	$P_{Irb}=6/9$	q=1.29
	Aml	1	$P_{Aml}=3/9$	
	Irb + Aml	50+1	$P_{Irb+Aml}=8/8$	
DBP	Irb	50	$P_{Irb}=0/9$	q=1.97
	Aml	1	$P_{Aml}=4/9$	
	Irb + Aml	50+1	$P_{Irb+Aml}=7/8$	
LVW/BW	Irb	50	$P_{Irb}=3/12$	q=1.60
	Aml	1	$P_{Aml}=2/12$	
	Irb + Aml	50+1	$P_{Irb+Aml}=6/10$	
AW/length	Irb	50	$P_{Irb}=2/12$	q=2.54
	Aml	1	$P_{Aml}=1/12$	
	Irb + Aml	50+1	$P_{Irb+Aml}=6/10$	

注：与空白对照组相比，治疗组动物的收缩压和舒张压降低 20mmHg 即为有效降压。对于器官损伤指标（LVW/BW 和 AW/BW），则以对照组该指标平均值的 1/5 为标准值，与对照组相比较，治疗组动物该指标的下降值大于或等于其标准值即为有效降低。表 3 列出了各组动物不同指标对相应药物起有效反应的百分率和按此百分率求出的 q 值。 $q = P_{Irb+Aml} / (P_{Irb} + P_{Aml} - P_{Irb} \times P_{Aml})$ 。q ≥ 1.15，说明两药合用后产生协同作用；q ≤ 0.85，说明两药合用后产生拮抗作用。实验结果表明：厄贝沙坦加氨氯地平以 50+1.0 mg/kg/d 的剂量进行长期治疗时，其收缩压、舒张压、LVW/BW 和 AW/BW 四个指标的 q 值均大于 1.15。该实验结果表明：厄贝沙坦加氨氯地平以 50+1.0 mg/kg/d 的剂量长期治疗，在降压和保护靶器官损伤上具有协同作用。

实验结论：

本实验结果提示：厄贝沙坦和氨氯地平以 50+1.0 mg/kg/d 的剂量联用进行长期治疗时，对自发性高血压大鼠的血压控制及器官保护具有协同作用。

实施例3

氨氯地平	2mg
厄贝沙坦	100mg
微晶纤维素	27.5mg
乳糖果一水合物	适量
硬脂酸镁	0.5mg
每片	130mg

按上述原料、辅料混合均匀后，常规湿法制粒，干燥，压片。

实施例 4

氨氯地平	2mg
厄贝沙坦	100mg
NaCl	0.9g
注射用水	适量
每支	100ml

取氯化钠，用注射用水搅拌溶解，然后分别加入氨氯地平、厄贝沙坦，继续搅拌使完全溶解，添加注射用水至总量，滤过至澄明，灌封，灭菌，即得。

实施例 5

缓释微丸制备

缓释部分处方（丸 1）

丸芯处方

氨氯地平	2g
厄贝沙坦	100g
微晶纤维素	15g
羟丙甲纤维素	5g
纯水	200ml
制成	1000 粒

包衣处方

25%乙基纤维素水分散液	184g
纯水	123g
制成	1000 粒

分别将微晶纤维素、乳糖化酶、氨氯地平、厄贝沙坦预先粉碎过 80 目筛，按丸 1 处方称取，混合均匀，羟丙甲基纤维素水溶液做粘合剂，制微丸，将其于 50~60℃干燥，选 20~30 目的小丸，备用。

将制备且选好的微丸，置流化床中，采用底喷方式，通过热空气悬浮流化，进风温度为 55℃，料床温度控制在 30℃时，调节蠕动泵使其按每分钟 5g 浆液的速度供液，雾化压力 2bar，开始对流化的小丸连续喷浆，喷浆结束后，降低风量，使微丸于微沸状态下于 40℃干燥片刻。取出后置于 40℃烘箱中干燥 24 小时，增重约 18%，测定含量，即得。

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权利要求所限定的本发明的实质和范围。

权利要求书

1. 一种药物组合物，其含有药物有效量的氨氯地平或其可药用酸加成盐，药物有效量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐，其中所述血管紧张素 II 受体抑制剂选自厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦，其中氨氯地平的每天用量为 0.25~50mg，优选每天给予 0.5~25mg；厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦的每天用量为 0.5mg~600mg，优选每天给予 1~300mg。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其中所述的氨氯地平是氨氯地平、氨氯地平苯磺酸盐或其它可药用氨氯地平盐。

3. 根据权利要求 2 的药物组合物，其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦。

4. 根据权利要求 2 的药物组合物，其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是替米沙坦。

5. 根据权利要求 2 的药物组合物，其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是缬沙坦。

6. 根据权利要求 2 的药物组合物，其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是氯沙坦。

7. 根据权利要求 2 的药物组合物，其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是坎地沙坦。

8. 一种在哺乳动物包括人达到治疗效果的试剂盒，其构成如下：

a. 在第一单位剂量形式中的药物有效量的氨氯地平或其可药用酸加成盐和可药用载体或稀释剂；

b. 在第二单位剂量形式中的药物有效量的血管紧张素 II 受体抑制剂或其可药用盐，其中所述血管紧张素 II 受体抑制剂选自厄贝沙坦、替米沙坦或缬沙坦。

c. 用于容纳所述第一和第二剂量形式的容器。

9. 根据权利要求 8 的试剂盒，其中所述的氨氯地平是氨氯地平苯磺酸盐。

10. 根据权利要求 9 的试剂盒，其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是厄贝沙坦。

11. 根据权利要求 9 的试剂盒，其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是替米沙坦。

12. 根据权利要求 9 的试剂盒，其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是缬沙

坦。

13. 根据权利要求 9 的试剂盒, 其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是氯沙坦。

14. 根据权利要求 9 的试剂盒, 其中所述的血管紧张素 II 受体抑制剂是坎地沙坦。

15. 根据权利要求 1—7 的任一组合在制备治疗哺乳类动物包括人高血压病症的药物的用途。

16. 根据权利要求 1—7 的任一组合在制备治疗哺乳类动物包括人高血脂病症的药物的用途。

17. 根据权利要求 1—7 的任一组合在制备治疗哺乳类动物包括心绞痛病症的药物的用途。

18. 根据权利要求 1—7 的任一组合在制备治疗哺乳类动物动脉粥样硬化病症的药物的用途。

19. 权利要求 1—7 的任一组合在制备预防哺乳类动物与高血压或高血脂有关的心脏疾病的药物的用途。

20. 根据权利要求 1—7 的任一组合, 其中组合中氨氯地平与厄贝沙坦的重量配比为 1 : 10~1 : 2000。

21. 根据权利要求 1—7 的任一组合, 其中组合中氨氯地平与替米沙坦的重量配比为 1 : 1~1 : 1000。

22. 根据权利要求 1—7 的任一组合, 其中组合中氨氯地平与缬沙坦的重量配比为 1 : 2~1 : 2000。

23. 根据权利要求 1—7 的任一组合, 其中组合中氨氯地平与氯沙坦的重量配比为 1 : 1~1 : 1200。

24. 根据权利要求 1—7 的任一组合, 其中组合中氨氯地平与坎地沙坦的重量配比为 1 : 10~10 : 1。

25. 根据权利要求 1~5 任一所述的药物组合, 其中所述药物组合的制剂形式为片剂、胶囊剂、口服溶液剂、注射剂、粉针剂、缓释剂、滴丸、冲剂或缓释微丸。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/001544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC ⁷ :A61K31/4422, A61K31/41, A61P9/12, A61P9/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC ⁷ : A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
CPRS, CNKI		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CPRS, CNKI, EPODOC, WPI, PAJ, MEDLINE, CA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN,A,1312715(NOVARTIS CO.) 12.SEP.2001(12.09.2001),claims ,example, p.8, 1.16-17	1-25
X	Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Vol.9, No.12, JUN.2001, DI Wen Hui et al, "Observation of 30 cases with obstinate hypertension treated by the union of amlodipine and losartan" , p1103-1104	1-25
X	AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, Vol.10, No.4, APR.1997 (NEW YORK NY,US,) "The efficacy of candesartan: an angiotensin II type I receptor antagonist alone or in combination with amlodipine or in combination with amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe essential hypertension" , p.112A, abstract	1-25
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09. NOV. 2005 (09.11.2005)		Date of mailing of the international search report 15 DEC 2005 (15 DEC 2005)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer  Telephone No. 86-10-62085234

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2005/001544

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,03097045(NOVARTIS PHARMA GMBH), 27.NOV.2003 (27.11.2003) , claims	1—7, 15—25
PX	CN,A,1596896(SHANGHAI JIAHUA MEDICINE TECHNOLOGY CO. LTD.), publication date:23. MAR. 2005 (23.03.2005) , filing date :19. SEP. 2003 (19.09.2003) , claims	1—25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001544

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO03097045A	27. NOV.2003 (27.11.2003)	KR2005000546 A	05.JAN.2005 (05.01.2005)
		AU2003240261 A1	02.DEC.2004 (02.12.2003)
		EP1507529 A1	23.FEB.2005 (23.02.2003)
		BR200310092 A	15.FEB.2005 (15.02.2005)
		NO200405429 A	13.DEC.2005 (13.12.2004)
CN1312715A	12.SEP.2001 (12.09.2001)	NZ527598 A	29.APR.2005 (29.04.2005)
		WO0002543 A2	20.JAN.2000 (20.01.2000)
		AU5034999 A	01.FEB.2000 (01.02.2000)
		NO200100113 A	09.MAR.2001 (09.03.2001)
		BR9912021 A	03.APR.2001 (03.04.2001)
		EP1096932 A2	09.MAY.2001 (09.05.2001)
		US6204281 B1	20.MAR.2001 (20.03.2001)
		CZ200100087 A3	16.MAY.2001 (16.05.2001)
		SK200100031 A3	11.JUN.2001 (00.06.2001)
		US2001049384 A1	06.DEC.2001 (06.12.2001)
		KR2001079517 A	22.AUG.2001 (22.08.2001)
		MX2001000322 A1	01.MAY.2001 (01.05.2001)
		HU200102828 A2	29.APR.2002 (29.04.2002)
		ZA200100232 A	29.MAY.2002 (29.05.2002)
		US6395728 B2	28.MAY.2002 (28.05.2002)
		JP2002520274T T	09.JUL.2002 (09.07.2002)
		AU753486 B	17.OCT2002 (17.10.2002)
		NZ509260 A	26.SEP.2003 (26.09.2003)
		AU2003200032 A1	10.APR.2003 (10.04.2003)
		KR2004078140 A	08.SEP.2004 (09.09.2004)
		RU2243768 C2	10.JAN.2005 (10.01.2005)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2005/001544

A. 主题的分类

IPC⁷:A61K31/4422, A61K31/41, A61P9/12, A61P9/10

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC⁷:A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CPRS, CNKI

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS, CNKI, EPODOC, WPI, PAJ, MEDLINE, CA

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN,A,1312715 (诺瓦提斯公司), 2001 年 9 月 12 日 (12.09.2001), 权利要求, 实施例, 说明书第 8 页第 16—17 行	1—25
X	现代中西医结合杂志, 第 9 卷第 12 期, 2000 年 6 月出版, 邸文会等, “氨氯地平与洛沙坦联用治疗顽固性高血压 30 例临床观察”, 第 1103—1104 页	1—25
X	AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, 第 10 卷第 4 期, 1997 年 4 月出版 (NEW YORK NY, US,) “The efficacy of candesartan: an angiotensin II type I receptor antagonist alone or in combination with amlodipine or in combination with amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe essential hypertension”, 第 112A 页, 摘要	1—25

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
09.11 月 2005 (09.11.2005)

国际检索报告邮寄日期

15.12月 2005 (15.12.2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员



电话号码: (86-10)62085234

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2005/001544

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO,A,03097045(NOVARTIS PHARMA GMBH), 2003 年 11 月 27 日 (27.11.2003), 权利要求	1-7, 15-25
PX	CN,A,1596896(上海家化医药科技有限公司), 公开日 2005 年 3 月 23 日 (23.03.2005), 申请日 2003 年 9 月 19 日 (19.09.2003), 权利要求	1-25

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/001544

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO03097045A	27. 11 月 2003 (27.11.2003)	KR2005000546 A AU2003240261 A1 EP1507529 A1 BR200310092 A NO200405429 A	05.1 月 2005 (05.01.2005) 02.12 月 2004 (02.12.2003) 23.2 月 2005 (23.02.2003) 15.2 月 2005 (15.02.2005) 13.12 月 2005 (13.12.2004)
CN1312715A	12. 9 月 2001 (12.09.2001)	NZ527598 A WO0002543 A2 AU5034999 A NO200100113 A BR9912021 A EP1096932 A2 US6204281 B1 CZ200100087 A3 SK200100031 A3 US2001049384 A1 KR2001079517 A MX2001000322 A1 HU200102828 A2 ZA200100232 A US6395728 B2 JP2002520274T T AU753486 B NZ509260 A AU2003200032 A1 KR2004078140 A RU2243768 C2	29.4 月 2005 (29.04.2005) 20.1 月 2000 (20.01.2000) 01.2 月 2000 (01.02.2000) 09.3 月 2001 (09.03.2001) 03.4 月 2001 (03.04.2001) 09.5 月 2001 (09.05.2001) 20.3 月 2001 (20.03.2001) 16.5 月 2001 (16.05.2001) 11.6 月 2001 (11.06.2001) 06.12 月 2001 (06.12.2001) 22.8 月 2001 (22.08.2001) 01.5 月 2001 (01.05.2001) 29.4 月 2002 (29.04.2002) 29.5 月 2002 (29.05.2002) 28.5 月 2002 (28.05.2002) 09.7 月 2002 (09.07.2002) 17.10 月 2002 (17.10.2002) 26.9 月 2003 (26.09.2003) 10.4 月 2003 (10.04.2003) 08.9 月 2004 (08.09.2004) 10.1 月 2005 (10.01.2005)