



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P-T
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-74973

54. TITULO

**MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE ARTERIOSCLEROSIS
E HIPERTENSION**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

**A61K31/4422 ; A61K45/06 ;
A61P9/00 ; A61P43/00**

71. SOLICITANTE

SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO

Tokio, Japón.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaqueñ.

22. BOGOTA, D.C.,

29/07/2005

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Radicación: 05074973 00000002 Folios: 138
 Fecha (UND): 2005-07-29 17:39:19
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC ón
 Dependencia: 2020 DIVISION DE INVENTOS CREATIVOS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANKYO COMPANY, LIMITED sociedad constituida y existente bajo las leyes del Japón. Dirección: 5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón Domicilio: Tokio, Japón	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____				
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camvp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929				
4 INVENTOR (ES) (72)	<table border="0"> <tr> <td> 1. Masatsugu HORIUCHI 503 Santonore, 154-1, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0204, Japón </td> <td> 2. Masaru Iwai 138 Ehime Daigaku Shigenobu Syukusha, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0204, Japón </td> </tr> <tr> <td> 3. Toshio SADA c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón </td> <td> 4. Makoto MIZUNO c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón </td> </tr> </table>		1. Masatsugu HORIUCHI 503 Santonore, 154-1, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0204, Japón	2. Masaru Iwai 138 Ehime Daigaku Shigenobu Syukusha, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0204, Japón	3. Toshio SADA c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón	4. Makoto MIZUNO c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón
1. Masatsugu HORIUCHI 503 Santonore, 154-1, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0204, Japón	2. Masaru Iwai 138 Ehime Daigaku Shigenobu Syukusha, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0204, Japón					
3. Toshio SADA c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón	4. Makoto MIZUNO c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokio 140-8710, Japón					

- 5 **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No. PCT/JP2004/000861 Fecha: 29 de Enero de 2004
 Publicación Internacional No. WO 2004/067003 A1 Fecha: 18 de agosto de 2004
 E ver. Folio 133

- 6 **Título (54)**
MEDICAMENTO PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE
ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSION

- 7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4422 A61P9/00;
A61K45/06 A61P43/00

- | | | | |
|--|---|---|--|
| 8 Prioridad
SI ☒ NO ☐ | (33) País de Origen
<u>JP</u>
<u>JP</u> | (32) Fecha
<u>31 de enero de 2003</u>
<u>7 de febrero de 2003</u> | (31) Número de Solicitud
<u>2003-022990</u>
<u>2003-030830</u> |
|--|---|---|--|

- 9 **Comprobante de pago No.:** 05 - 53.297 **Fecha:** 18 de julio de 2005

2

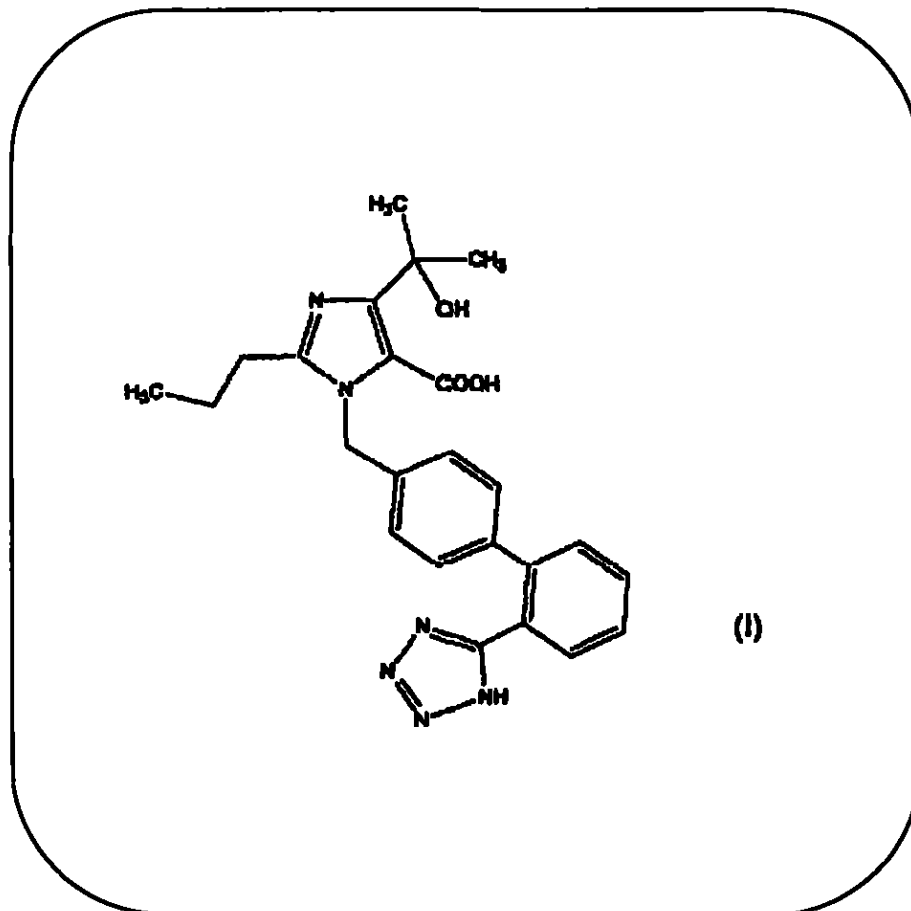
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs,
trademarks, commercial names, trade emblems,
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
SANKYO COMPANY, LIMITED

of/domiciliado (s) en 5-1, 3-chome,

Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan, hereby ratify the appl

Nos. 01084567; 01084568; 01084570; 01084571; 01084572; 01084574, filed by Emilio Ferrero on Oct. 3/01

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 882;
GONZALO PERDOMO, tpa. 881; EMILIO FERRERO, tpa.
81929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados
en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de
Comercio, el primero como principal y los demás como
suplentes, en su orden, como mis (nuestras) representantes en
todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al
principal en caso de ausencia o impedimento temporal o
definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el
segundo representante suplente haya de reemplazar al primero,
o el tercero al segundo. En tales casos, el representante
principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos,
declararán su intención de no ejercer la representación
mediante declaración autenticada por Notario Público en
Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consúl
de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento,
con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare
definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la
ausencia o impedimento del representante principal, o de su
primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la
representación, en su orden, uno u otros según el caso,
asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese
momento el ejercicio de la representación por el primero,
segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra)
propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo
efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me
(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas,
ejercen o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como
los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los
siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de
marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas
comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades
vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso,
cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el
registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de
competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u
observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos
relacionados con estos derechos; acciones y procesos que
promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los
asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato,
transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír,
cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes
oficiales.

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543
of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN
CAVELIER, tpa. 882; GONZALO PERDOMO, tpa. 881; EMILIO
FERRERO, tpa. 81929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa.
23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the
first as principal and the others as alternates, in the order of
their appointment, as our representatives for all industrial
property matters with faculty to receive notifications and to
appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall
replace the principal in case of his absence or of temporal or
definitive impediment. The same rule will apply when the
second alternate representative is to replace the first one, or
when the third is to replace the first or second alternates in their
turn, or both of them, second. In such cases, the principal
representative, or the first or second alternates in their turn, or
both of them, shall state their intention not to act as
representatives through a declaration given before a Notary
Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official
or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the
appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees
were to be definitely absent, the following alternate shall take
his place. When the absence or impediment of the principal
representative, or of the first or second alternate in their turn
cases, the representation can be taken again in their sequence,
by the principal, the first or second alternate depending on case,
and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the
representation by the first, second or third alternates in their
turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the
above-named attorneys-at-law so that they may obtain the
protection of my (our) industrial property and against the
unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent me (us) before any authorities or persons,
with or without jurisdiction, specially those administrative,
administrative contentious and judicial, as well as before
Arbitration Court, in all matters concerning the following: a)
Obtainment of patents, utility models and industrial designs;
the registration of trademarks, collective, defensive and service
marks, slogans, commercial names, trade emblem, vegetal
varieties and denominations of origin; its renewal, assignment,
change of name or domicile, voluntary cancellation; and the
registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of
unfair competition, protection to the consumer, oppositions or
observations, administrative or Court cancellation, nullity,
infringement, granting of licenses, the action for writ
mandamus, the protection of trade secrets, and in general the
civil, penal, and administrative suits relating to those rights;
actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And
that in all the above matters they may substitute this Power of
Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case,
desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

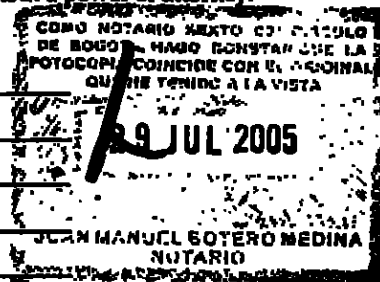
Given and signed this/Dado y firmado hoy

4th day of October, 2001

In/en Tokyo, Japan

X 
Signature

Tetsuo Takato
Representative Director and President

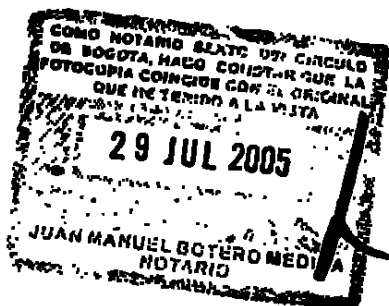


LEGALIZATION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia's Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Authority, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



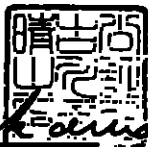
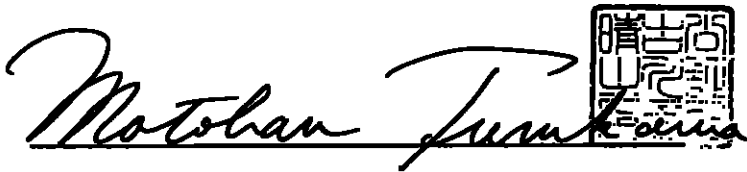
NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Registration No. 1021 of 2001

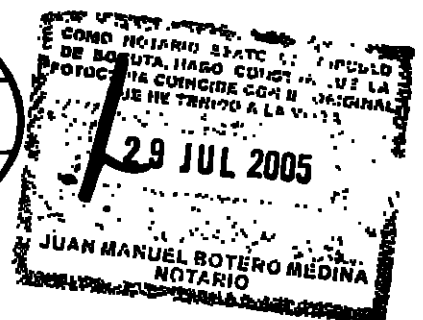
NOTARIAL CERTIFICATE

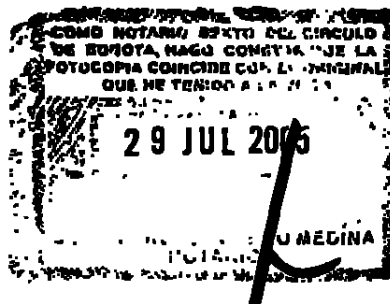
This is to certify that Tetsuo TAKATO who is Representative Director and President of SANKYO COMPANY, LIMITED, a corporation duly organized and existing under the Laws of Japan, located at 5-1, 3-chome, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan and who is authorized to sign the attached document, has acknowledged himself that signature on the foregoing document is his own.

Dated on this 4th day of October, 2001.



Notary: MOTOHARU FURUKAWA





平成13年登簿第 1021号

認 証

嘱託人 三共株式会社（本店 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号）

代表取締役 高藤鉄雄は、日本国法に基づいて設立された同会社を代表し

その権限に基づき添付証書に署名した旨、本公証人に対し自認した。

よつて、これを認証する。

平成13年10月4日、本公証人役場において

東京都千代田区麹町5丁目2番地1

東京法務局所属

公証人

古川元晴



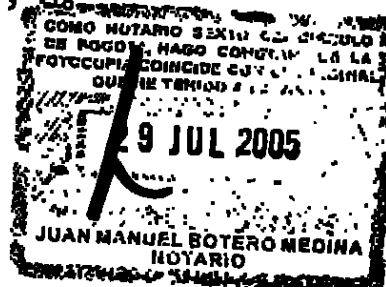
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成13年10月4日

東京法務局長

寶金敏明



CERTIFICATE

This is to certify that the signature affixed above has been provided by Notary, duly authorized by the Tokyo Legal Affairs Bureau and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 4th October, 2001

Toshiaki HOUKIN

Director of the Tokyo Legal Affairs Bureau

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country: JAPAN**

This public document

2. has been signed by Toshiaki HOUKEN
3. acting in the capacity of Director of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at Tokyo
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 01 - № 021563
9. Seal/stamp:

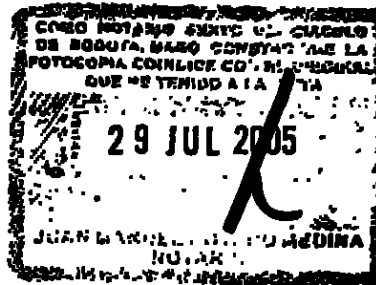
6. 4th October, 2001

- 10. Signature:**

T. Mochizuki

Takeshi MOCHIZUKA:

For the Minister for Foreign Affairs





THE TOKYO CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY

3-2-2 MARUNOUCHI, CHIYODA-KU, TOKYO 100-0005, JAPAN PHONE: 81-3-3283-7610 FAX: 81-3-3201-6265

October 4, 2001

To whom it may concern :

Certificate

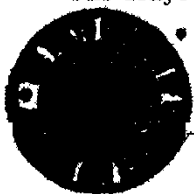
We hereby certify that the undermentioned company was established in accordance with Japanese Commercial Law.

Name of the company : SANKYO COMPANY, LIMITED

Registered address : 5-1, Nihonbashi-honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo

Date of establishment : March 1, 1913

The Tokyo Chamber of Commerce and Industry



Hiroyuki Amaya
Assistant Manager

RECEIVED
OCT 11 2001
K

7

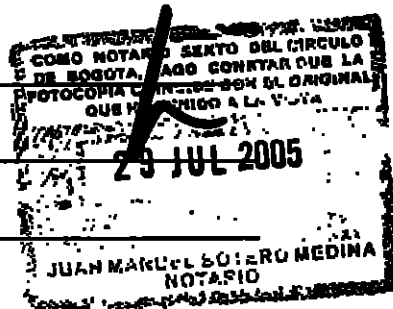
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 12.10/01 realizada por Diego Vargas,
Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de
Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un
documento de escrito en inglés y español por medio del cual
SANKYO COMPANY, LIMITED domiciliado en el 5-1, 3-chome,
Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokio, Japón por el presente ratifica
las solicitudes de registro de marca Nos. 01084567; 10184568;
01084570; 01084571; 01084572; 01084574; presentadas por el Dr.
Emilio Ferrero el 03 de octubre de 2001.

Y adicionalmente otorga derechos de Representación y Poder a los
Doctores GERMÁN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831;
EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555.

Dado y firmado hoy _____
4 de octubre de 2001

En Tokio, Japón



	<u>Director Financiero</u>	
Firma	Tetsuo Takato	Firma
	Director y Presidente Representativo	

(Anexo)

Registro No. 1021 de 2001

CERTIFICADO NOTARIAL

El presente es para certificar que Tetsuo TAKATO, quien
es Director y Presidente Representativo de SANKYO COMPANY,
LIMITED, una corporación debidamente constituida y existente de

8

acuerdo a las Leyes de Japón, ubicada en el 5-1, 3-chome,
Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokio, Japón y quien está autorizado
a firmar el adjunto documento, ha reconocido él mismo que la
firma en el anterior documento es la suya.

Fecha hoy 4 de octubre de 2001.

Firma ilegible

Notario: MOTOHARU FURUKAWA

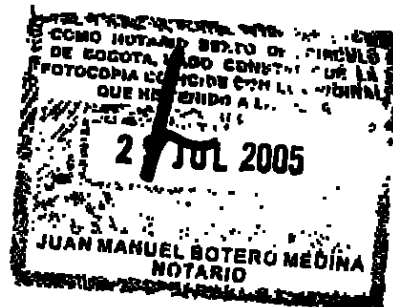
Oficina de Asuntos Legales de Tokio
OFICINA NOTARIAL
5-2-1, Kojimachi, Chiyoda-ku,
Tokio, Japón

Sellos rojos cuadrados en la parte superior así como al lado de
la firma anterior.

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE TOKIO

3-2-2 MARUNOUCHI, CHIYODA-KU, TOKIO 100-0005, JAPÓN TEL:81-3-3283-7610 FAX:81-3-3201-6265

Octubre 4 de 2001



A quien pueda interesar:

Certificado

Por el presente certificamos que la compañía mencionada a
continuación fue constituida de acuerdo a la Ley Comercial
Japonesa.

Nombre de la compañía: SANKYO COMPANY, LIMITED

9

Domicilio: 5-1, Nihonbashi-honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokio

Fecha de Constitución: 1 de Marzo de 1913

La Cámara de Comercio e Industria de Tokio

Firma Ilegible

Hiroyuki Amaya

Subdirector

Sello: LA CÁMARA DE COMERCIO DE TOKIO

B064302

Aparece un anexo en japonés con el número 1021 en la parte superior y con varios sellos cuadrados en tinta roja en todo el documento. En la parte inferior aparece texto en inglés.

CERTIFICADO

El presente es para certificar que la firma colocada anteriormente ha sido otorgada por un Notario, debidamente autorizado por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 4 de octubre de 2001

Toshiaki HOUKIN

Director de la Oficina de Asuntos Legales

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por Toshiaki HOUKIN
3. actuando en capacidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de

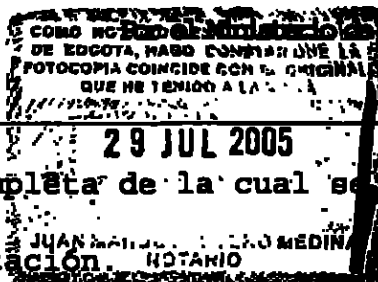
CERTIFICADO

5. en Tokio
6. El 4 de octubre de 2001
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. 01- No. 021563
9. Sello/estampilla
10. Firma:



Firma

Takeshi MOCHIZUKI



Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

/COLO 01579-701-005-3 /DVZ/ID-2743/WPCL002G/

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

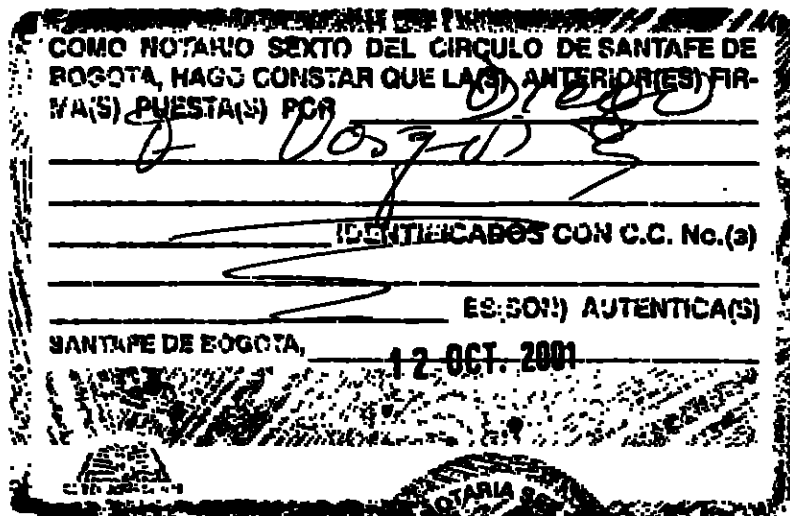
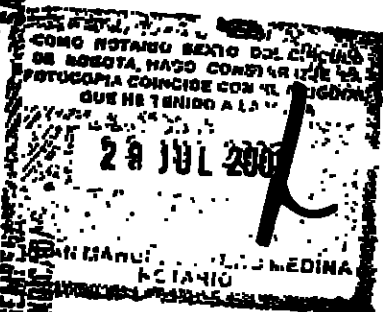
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

179830

200 OCT 12 P 2:13

Dice a los
Y A FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



CAVELIER
AB GADOS

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: SANKYO COMPANY, LIMITED

Poder conferido el: 04-10-2001

Yo, GERMÁN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señora Jefe,


GERMÁN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/067003 A1**

Descripción:

Páginas 1-25 en el idioma original

Páginas 1-32 en Inglés

Páginas 1-40 en español

Reivindicaciones: Número (s) 1-27

Figuras: Número (s) 1-8

2. ☒ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification Of The Recoding Of A Change.**
Descripción De Modificación:

9. ☐ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☐ **Forma PCT/IB/332. Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.**
11. ☐ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
15. ☐ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
16. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 8 月 12 日 (12.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/067003 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/4422, 45/06,
A61P 9/00, 9/10, 43/00, 9/12, 13/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000861

(22) 国際出願日: 2004 年 1 月 29 日 (29.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-022990 2003 年 1 月 31 日 (31.01.2003) JP
特願2003-030830 2003 年 2 月 7 日 (07.02.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共
株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP];
〒1038426 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号
Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

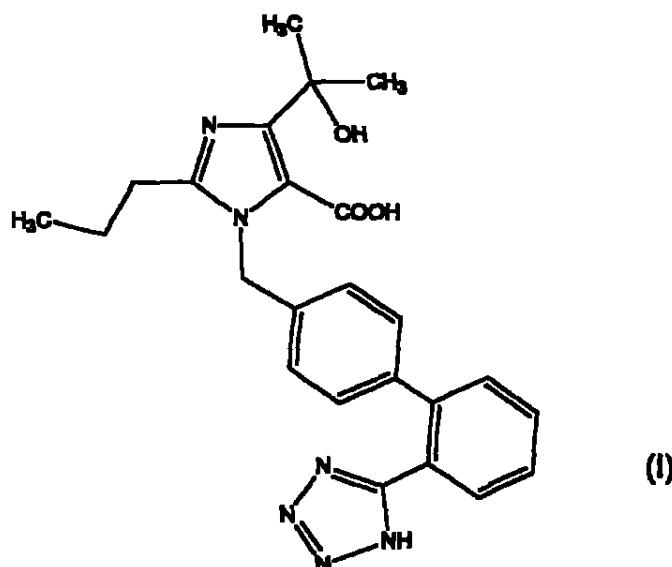
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀内 正樹

(HORIUCHI, Masatsugu) [JP/JP]; 〒7910204 愛媛県
温泉郡喜多町志津川 1 5 4 番 1 号 サントノーレ
5 0 3 号 Ehime (JP). 堀井 将 (IWAI, Masaru) [JP/JP];
〒7910204 愛媛県温泉郡喜多町志津川 4 5 4 愛媛大
学喜多学生会 1 3 6 号 Ehime (JP). 佐田 登志夫 (SADA,
Toshio) [JP/JP]; 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁
目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 水野 誠
(MIZUNO, Makoto) [JP/JP]; 〒1408710 東京都品川区
広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP).(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS &
CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7
京橋日建ビル 8 階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): 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, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,

[続き]

(54) Title: MEDICINE FOR PREVENTION OF AND TREATMENT FOR ARTERIOSCLEROSIS AND HYPERTENSION

(54) 発明の名称: 動脈硬化及び高血圧症の予防及び治療のための医薬



(57) Abstract: A medicine for the prevention of and/or treatments for arteriosclerosis, hypertension, cardiac diseases, kidney diseases, or cerebrovascular diseases. It comprises the following ingredients as active ingredients: (A) an angiotensin II receptor antagonist selected from the group consisting of the compound represented by the following formula (I), (I) pharmacologically acceptable esters thereof, and pharmacologically acceptable salts of these (e.g., olmesartan medoxomil); and (B) a calcium antagonist selected from the group consisting of 1,4-dihydropyridine compounds and pharmacologically acceptable salts of these (e.g., amlodipine).

[続き]

WO 2004/067003 A1



NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

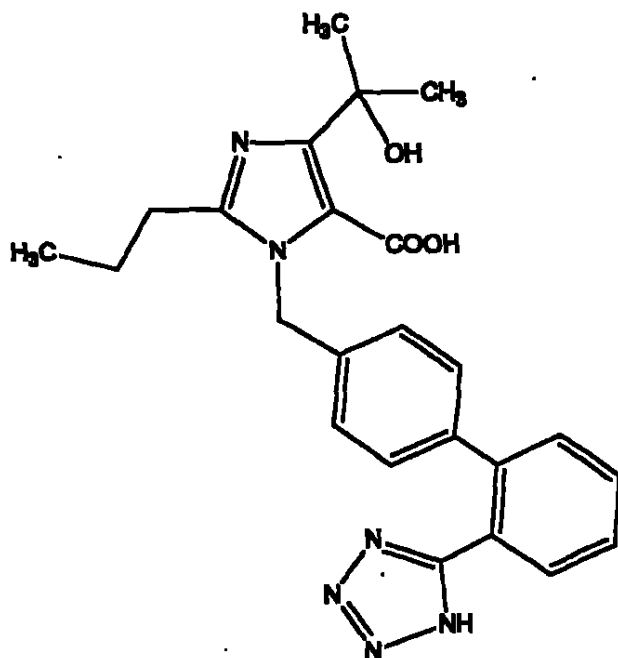
— 国際調査報告書

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

動脈硬化、高血圧症、心臓疾患、腎臓疾患、又は脳血管性疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、下記の成分：(A)下記の式(I)：



(I)

で表される化合物及び薬理学的に許容されるそのエステル、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれるアンジオテンシン II 受容体拮抗剤（例えばオルメサルタン・メドキソミルなど）；及び(B)1,4-ジヒドロピリジン系化合物及び薬理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれるカルシウム拮抗剤（例えばアゼルニジピンなど）を有効成分として含む医薬。

明 細

動脈硬化及び高血圧症の予防及び治療のための医薬

技術分野

本発明は動脈硬化の予防及び／又は治療のための医薬に関するものである。

また、本発明は、高血圧症、心臓疾患〔狭心症、心筋梗塞、不整脈（突然死を含む）、心不全若しくは心肥大〕、腎臓疾患（糖尿病性腎症、糸球体腎炎若しくは腎硬化症）又は脳血管性疾患（脳梗塞若しくは脳出血）の予防及び／又は治療のための医薬に関するものである。

背景技術

現在、カルシウム拮抗剤及びレニン・アンジオテンシン系の抑制薬は、臨床において高血圧の治療や予防のための医薬として広く用いられている。カルシウム拮抗剤としては種々の系列の薬剤が用いられているが、なかでも1,4-ジヒドロピリジン系化合物であるアムロジピン、ベニジピン、ニトレンジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、シルニジピン、レルカニジピン、ニグルジピン、ニモジピン、アラニジピン、エホニジピン、バルニジピン、フェロジピン、ニルバジピン、及びアゼルニジピンなどは持続性のカルシウム拮抗剤であり、高血圧症の第一選択薬として臨床で汎用されている。また、レニン・アンジオテンシン系の抑制薬としては、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤が、従来のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤にみられる咳などの副作用がなく、また、心血管や腎臓の障害に対し保護効果を示すことから使用が拡大している。しかし、これら既存の1種類の薬剤では、患者の血圧を十分にコントロールできない場合も多い。

カルシウム拮抗剤は、血管拡張作用に加え、ナトリウム利尿作用も有することから、体液貯留性（レニン非依存性）の高血圧にも有効である。一方、アンジオ

テンシン II 受容体拮抗剤は、レニン依存性の高血圧に特に有効であり、また、優れた臓器保護効果を有している。従って、カルシウム拮抗剤とアンジオテンシン II 受容体拮抗剤の併用により、高血圧の病因によらず安定かつ十分な降圧治療が期待できる。

カルシウム拮抗剤及びアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を組み合わせた医薬が種々提案されており（例えば、国際公開第 01/15674 号パンフレット、国際公開第 01/78699 号パンフレット、国際公開第 02/43807 号パンフレット、国際公開第 01/78632 号パンフレット、国際公開第 01/74390 号パンフレット、特表 2002-524408 号公報、国際公開第 92/10097 号パンフレット、特公平 7-035372 号公報、英国特許出願公開 2268743 号明細書、特開平 6-56789 号公報、特開平 5-155867 号公報、米国特許出願公開第 2001/0004640 号明細書、米国特許第 6204281 号明細書、特許第 3057471 号公報、特許第 2930252 号公報、特表 2002-507213 号公報、特表 2001-513498 号公報、特表 2000-508632 号公報、特公平 7-91299 号公報、特公平 7-14939 号公報、特開平 6-65207 号公報、特開平 5-213894 号公報、特表 2002-518417 号公報、特表 2002-506010 号公報、及び特表 2001-522872 号公報）、これらのうちのいくつかの刊行物には、両者の組み合わせにより、いっそう望ましい降圧作用が達成されることが開示されている。しかしながら、本発明の特定のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤と特定のカルシウム拮抗剤とを併用した例については知られていない。

一方、動脈硬化の初期病変の特徴は、中又は大動脈における病的な内膜肥厚であり、内皮傷害、血管平滑筋細胞 (VSMC) の内膜への遊走と増殖、及び細胞内への脂質蓄積（泡沫細胞）などにより特徴付けられる。また、動脈硬化の進展にかかわる高血圧などの病態では、血管にかかる種々の負荷に反応して血管壁の細胞構築が変化し、血管のリモデリングが生じることが知られている。血管リモデリングとは、血流量変化や血管壁の張力の変化などの血行動態変化に対してもたらされる血管の構造上の変化のことである。この過程には、成長因子やサイトカインなどの物質のほか、血管作動物質も関与することが示唆されている。例えば、内

皮由来血管収縮因子であるアンジオテンシン II は血管平滑筋細胞に対して増殖促進作用を有するが（臨床医，Vol. 21, 1924, 1995）、リモデリングに対して促進的に作用する物質であることが知られている（医学のあゆみ，Vol. 193, 361, 2000）。

もともと、動脈硬化の発生から進展のメカニズムについては未だ十分に解明されておらず、血管リモデリングのメカニズムについても不明な点が多い。アンジオテンシン II 受容体拮抗剤と血管リモデリングとの関連については報告があるが（Circulation, 104, 2716, 2001）、カルシウム拮抗剤が動脈硬化性病変や血管傷害に与える影響やメカニズムに関してはほとんど解明されておらず、カルシウム拮抗剤とアンジオテンシン II 受容体拮抗剤との組み合わせによる動脈硬化の予防及び治療効果についてはほとんど報告がない。特に、カルシウム拮抗剤の作用とレニン-アンジオテンシン系との関わりや両薬剤の効果の相乗性については、治療面でも重要な問題であるにもかかわらず未だ不明な点が多い。

また、経皮的冠動脈形成術（PTCA）やステント植え込み術をはじめとする冠動脈インターベンション（PCI）は、その低侵襲性ゆえに現在の虚血性心疾患の治療において中心的地位を占めているが、術後数ヶ月以内に 30～45%の割合で生じる再狭窄が問題となっている。PCI 後の再狭窄の機序としては、平滑筋細胞群の増殖とそれらの産生する細胞外基質の蓄積による新生内膜の増生や肥厚に加えて、遠隔期の全血管径の縮小（すなわちリモデリング）が重要視されている（Coronary Intervention, Vol. 1, 12; 臨床医，Vol. 21, 1924, 1995）。このような状況下にあつて PCI 後の血管再狭窄を効果的に予防できる医薬の開発が求められているが、いまだ高い有効性を発揮できる薬剤は開発されていない。

発明の開示

本発明の課題は、動脈硬化の予防及び／又は治療のための医薬を提供することにある。より具体的には、血管平滑筋増殖及び新生内膜形成を抑制することができる医薬を提供することが本発明の課題である。また、本発明の別の課題は、血

管リモデリングを有効に抑制でき、動脈硬化の進展やPCI後の再狭窄を予防することができる医薬を提供することにある。

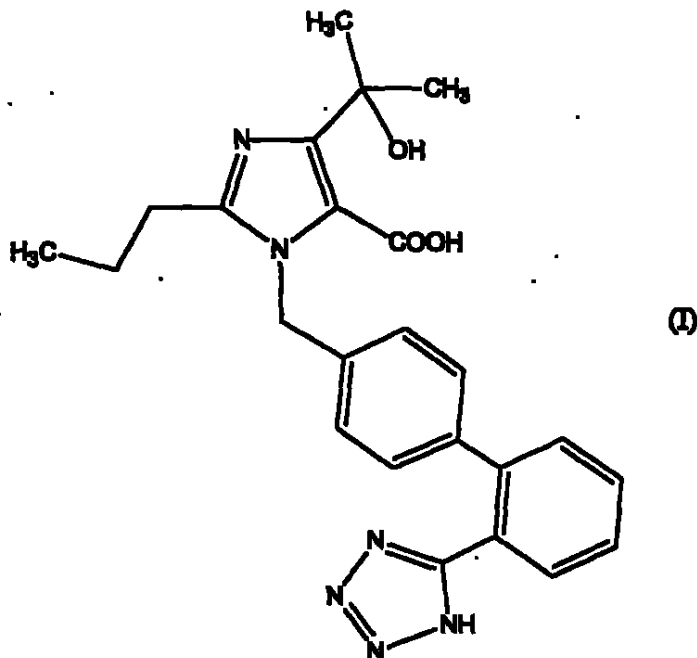
また、本発明の別の課題は、高血圧症又は高血圧症に由来する疾患の予防又は治療のための医薬を提供することにある。より具体的には、高血圧症、心臓疾患[狭心症、心筋梗塞、不整脈(突然死を含む)、心不全若しくは心肥大]、腎臓疾患(糖尿病性腎症、糸球体腎炎若しくは腎硬化症)又は脳血管性疾患(脳梗塞若しくは脳出血)の予防及び/又は治療のための医薬(特に、高血圧症の予防又は治療のための医薬)を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、特定のカルシウム拮抗剤と特定のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤とを組み合わせることにより、血管平滑筋増殖及び新生内膜形成を強力に抑制することができること、及びその抑制作用が両者の相乗的作用により達成されており、両者のそれぞれの有効用量を下回る用量においても優れた抑制効果が得られることを見出した。さらに、本発明者らは、上記の組み合わせにより血管リモデリングを顕著に抑制することができ、この医薬がPCI後の再狭窄の抑制に極めて有効であることを見出した。

さらに、本発明者らは、上記の特定のアンジオテンシン II 受容体拮抗剤と特定のカルシウム拮抗剤とを組み合わせることにより、優れた血圧降下作用が達成できることを見出した。また、本発明者らは、この医薬が、高血圧症、心臓疾患[狭心症、心筋梗塞、不整脈(突然死を含む)、心不全若しくは心肥大]、腎臓疾患(糖尿病性腎症、糸球体腎炎若しくは腎硬化症)又は脳血管性疾患(脳梗塞若しくは脳出血)の予防及び/又は治療に極めて有効であることを見出した。本発明は、これらの知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明は、動脈硬化の予防及び/又は治療のための医薬であって、下記成分：

(A) 下記の式(I)：



で表される化合物及び薬理学的に許容されるそのエステル、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤；及び

(B) 1,4-ジヒドロピリジン系化合物及び薬理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を含むカルシウム拮抗剤

を有効成分として含む医薬を提供するものである。

また、本発明の別の観点からは、血管平滑筋細胞の増殖抑制のための医薬であって、上記の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬；血管新生内膜形成の抑制のための医薬であって、上記の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬；及び、血管リモデリングの抑制のための医薬であって、上記の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬が提供される。これらの医薬は、例えば、冠動脈インターベンション後の再狭窄の予防のための医薬として用いることができる。この観点からは、本発明により、成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む冠動脈インターベンション後の再狭窄の予防のための医薬が提供される。

さらに、本発明により、高血圧症又は高血圧症に由来する疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、下記の成分：

(A) 上記の式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそのエステル、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれるアンジオテンシン II 受容体拮抗剤；及び

(B) 1,4-ジヒドロピリジン系化合物及び薬理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を含むカルシウム拮抗剤

を有効成分として含有する医薬；並びに

心臓疾患〔狭心症、心筋梗塞、不整脈（突然死を含む）、心不全、又は心肥大など〕、腎臓疾患（糖尿病性腎症、糸球体腎炎、又は腎硬化症など）、又は脳血管性疾患（脳梗塞又は脳出血など）の予防及び／又は治療のための医薬であって、下記の成分：

(A) 上記の式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそのエステル、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれるアンジオテンシン II 受容体拮抗剤；及び

(B) 1,4-ジヒドロピリジン系化合物及び薬理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を含むカルシウム拮抗剤

を有効成分として含有する医薬

が提供される。

上記の各発明の好ましい態様によれば、上記医薬は成分(A)及び成分(B)の両者を有効成分として含む医薬組成物として提供される。この医薬組成物は、1種又は2種以上の製剤用添加物を含んでいてもよい。上記の各発明の別の好ましい態様によれば、成分(A)及び成分(B)を同時に、又は成分(A)及び成分(B)を時間を変えて投与するための上記医薬が提供される。

また、上記の各発明のさらに好ましい態様によれば、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤が（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチル 4-（1-ヒドロキシ-1-メチルエチル）-2-プロピル-1-[2'-（1H-テトラゾール-5-イル）ピフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボキシレート（以下、本明細書において「オルメサルタン・メドキシミル」と呼ぶ場合がある。）である上記の医薬；カルシウム拮抗剤が、（±）-2-アミ

ノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 3-(1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル) エステル 5-イソプロピルエステル (以下、本明細書において「アゼルニジピン」と呼ぶ場合がある。)、アムロジピン、ベニジピン、ニトレンジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、シルニジピン、レルカニジピン、ニグルジピン、ニモジピン、アラニジピン、エホニジピン、バルニジピン、フェロジピン、及びニルバジピンからなる群から選ばれるカルシウム拮抗剤である上記の医薬；及びカルシウム拮抗剤がアゼルニジピンである上記の医薬が提供される。

本発明のさらに別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそのエステル、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤の使用；上記の医薬の製造のための1,4-ジヒドロピリジン系化合物及び薬理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を含むカルシウム拮抗剤の使用が本発明により提供される。

また、本発明により、動脈硬化の予防及び／又は治療方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；ヒトを含む哺乳類動物の生体内において血管平滑筋細胞の増殖を抑制する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；ヒトを含む哺乳類動物の生体内において血管新生内膜形成を抑制する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；ヒトを含む哺乳類動物の生体内において血管リモデリングを抑制する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；及び、冠動脈インターベンション後の再狭窄を予防する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。好ましくは、上記の各発明において、成分(A)及び成分(B)の組み合わせにおける各成分の有効量は、成分(A)及び成分(B)をそれぞれ単独で用いた場合の有効用量の

下限付近又はそれを下回る量である。

また、本発明により、高血圧症又は高血圧症に由来する疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；高血圧症を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；心臓疾患を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；狭心症を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；心筋梗塞を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；不整脈を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；突然死を予防する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；心不全を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；心肥大を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；腎臓疾患を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；糖尿病性腎症を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；糸球体腎炎を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；腎硬化症を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；脳血管性疾患を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；脳梗塞を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；及び／又は、脳出血

A2
18

を予防又は治療する方法であって、上記の成分(A)及び成分(B)の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、0.1～1.0 mg/kg/day の範囲でカルシウム拮抗剤であるアゼルニジピン投与により血管平滑筋細胞の DNA 合成が抑制された結果を示した図である。

第2図は、0.1～1.0 mg/kg/day の範囲でカルシウム拮抗剤であるアゼルニジピン投与により新生内膜形成が抑制された結果を示した図である。

第3図は、0.5～3.0 mg/kg/day の範囲でアンジオテンシン II 受容体拮抗剤であるオルメサルタン投与により血管平滑筋細胞の DNA 合成が抑制された結果を示した図である。

第4図は、0.5～3.0 mg/kg/day の範囲でアンジオテンシン II 受容体拮抗剤であるオルメサルタン投与により新生内膜形成が抑制された結果を示した図である。

第5図は、アゼルニジピン 0.1 mg/kg/day とオルメサルタン 0.5 mg/kg/day (それぞれ単独では有意な効果を示さない用量である) の同時投与により血管平滑筋細胞の DNA 合成が抑制された結果を示した図である。

第6図は、アゼルニジピン 0.1 mg/kg/day とオルメサルタン 0.5 mg/kg/day (それぞれ単独では有意な効果を示さない用量である) の同時投与により新生内膜形成が抑制された結果を示した図である。

第7図は、ラット培養血管平滑筋細胞でのアンジオテンシン II 刺激による DNA 合成亢進がアゼルニジピン投与により用量依存的に抑制された結果を示した図である。

第8図は、それぞれ単独では効果の認められない低用量のアゼルニジピンとオルメサルタンとの併用により培養血管平滑筋細胞における DNA 合成が有意に抑制された結果を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の医薬は、(A)上記の式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそのエステル、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤；及び(B)1,4-ジヒドロピリジン系化合物及び薬理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を含むカルシウム拮抗剤を有効成分として含むことを特徴としている。

上記の式(I)で表される化合物〔4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボン酸〕は公知であり、例えば、特開平5-78328号公報(米国特許第5,616,599号明細書)等に記載された方法により容易に入手可能である。上記の式(I)で表される化合物の薬理学的に許容される塩の種類は特に限定されず、当業者が適宜選択可能である。上記の式(I)で表される化合物の薬理学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；又はアンモニウム塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N*,*N'*-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジル-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のようなアミン塩などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。好適には、アルカリ金属塩を用いることができ、特に好適には、ナトリウム塩を用いることができる。

上記の式(I)で表される化合物の薬理学的に許容されるエステルは、上記の式(I)で表される化合物のカルボン酸部分がエステル化された化合物を意味してい

る。薬理学的に許容されるエステルの種類は特に限定されず、当業者が適宜選択可能である。該エステルは生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得るものであることが好ましい。該エステルを構成する基（該エステルを $-COOR$ で表した場合に R で表される基）としては、例えば、メトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-（イソプロポキシ）エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような C_1-C_4 アルコキシ C_1-C_4 アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような C_1-C_4 アルコキシ化 C_1-C_4 アルコキシ C_1-C_4 アルキル基、フェノキシメチルのような C_6-C_{10} アリールオキシ C_1-C_4 アルキル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス（2-クロロエトキシ）メチルのようなハロゲン化 C_1-C_4 アルコキシ C_1-C_4 アルキル基、メトキシカルボニルメチルのような C_1-C_4 アルコキシカルボニル C_1-C_4 アルキル基、シアノメチル、2-シアノエチルのようなシアノ C_1-C_4 アルキル基、メチルチオメチル、エチルチオメチルのような C_1-C_4 アルキルチオメチル基、フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような C_6-C_{10} アリールチオメチル基、2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲンで置換されてもよい C_1-C_4 アルキルスルホニル C_1-C_4 低級アルキル基、2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような C_6-C_{10} アリールスルホニル C_1-C_4 アルキル基、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、2-ホルミルオキシエチル、2-アセトキシエチル、2-プロピオニルオキシエチル、2-ブチリルオキシエチル、2-ピバロイルオ

キシエチル、2-バレリルオキシエチル、2-イソバレリルオキシエチル、2-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ビバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ビバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ビバロイルオキシペンチル、1-ビバロイルオキシヘキシルのような C_1-C_7 脂肪族アシルオキシ C_1-C_4 アルキル基、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような C_5-C_6 シクロアルキルカルボニルオキシ C_1-C_4 アルキル基、ベンゾイルオキシメチルのような C_6-C_{10} アリアルカルボニルオキシ C_1-C_4 アルキル基、メトキシカルボニルオキシメチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(メトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)ペンチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)ヘキシル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ブチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ペンチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)ヘキシル、プロボキシカルボニルオキシメチル、1-(プロボキシカルボニルオキシ)エチル、1-(プロボキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(プロボキシカルボニルオキシ)ブチル、イソプロボキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロボキシカルボニルオキシ)エチル、1-(イソプロボキシカルボニルオキシ)ブチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)エチル

ル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)ブチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)ブチル、*t*-ブトキシカルボニルオキシメチル、1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、1-(ペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(ペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、1-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ)プロピルのような C_1-C_6 アルコキシカルボニルオキシ C_1-C_4 アルキル基、シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル、1-(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)ブチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)プロピル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)ブチルのような C_5-C_6 シクロアルキルオキシカルボニルオキシ C_1-C_4 アルキル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-イソプロピル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルのような[5-(C_1-C_4 アルキル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル]メチル基、(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル]メチル

のような〔5- (C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ若しくはハロゲンで置換されてもよいフェニル) -2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル基又はフタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのようなC₁-C₄アルキル若しくはC₁-C₄アルコキシで置換されてもよいフタリジル基などを挙げることができる。好適には、ピバロイルオキシメチル基、フタリジル基、又は〔5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル基を用いることができ、さらに好適には〔5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチル基を用いることができる。

上記の式(I)で表される化合物のエステルが薬理学的に許容される塩を形成する場合、薬理学的に許容される塩の種類は当業者に適宜選択可能であり、特に限定されることはない。例えば、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩；過塩素酸塩；硫酸塩；磷酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなハロゲンで置換されてもよいC₁-C₄アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなC₁-C₄アルキルで置換されてもよいC₈-C₁₀アリールスルホン酸塩；酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩のようなC₁-C₆脂肪酸塩；又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などを挙げることができる。好適には、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、又は磷酸塩を用いることができ、特に好適には、塩酸塩を用いることができる。

成分(A)として用いられるアンジオテンシン II 受容体拮抗剤として、好適には、上記式(I)で表される化合物又は薬理学的に許容されるそのエステルを用いることができ、より好ましくは、上記式(I)で表される化合物の薬理学的に許容されるそのエステルを用いることができ、更により好適には、上記式(I)で表される化合物のピバロイルオキシメチルエステル、フタリジルエステル、又は〔5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル〕メチルエステルを用いること

ができる。最も好ましくは、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボキシレートを用いることができる。

上記式(I)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそのエステル、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質としては、水和物又は溶媒和物を用いることもできる。上記式(I)で表される化合物の薬理学的に許容されるそのエステルを用いる場合には、該エステル化合物が1又は2以上の不斉炭素を有することがあるが、該不斉炭素に基づく純粋な形態の光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体、あるいは立体異性体の任意の混合物又はラセミ体などを成分(A)として用いることもできる。

成分(B)として用いられる 1,4-ジヒドロピリジン系化合物を含むカルシウム拮抗剤は、分子内に 1,4-ジヒドロピリジン部分構造又はそれと化学的に等価な部分構造を有することを特徴とするカルシウム拮抗剤である。1,4-ジヒドロピリジン系化合物を含むカルシウム拮抗剤として種々の薬剤が提案されており、実際に臨床で使用されているので、当業者は本発明の効果を奏する適宜の薬剤を選択することが可能である。1,4-ジヒドロピリジン系化合物を含むカルシウム拮抗剤として、例えば、アゼルニジピン、アムロジピン、ベニジピン、ニトレンジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、シルニジピン、レルカニジピン、ニグルジピン、ニモジピン、アラニジピン、エホニジピン、バルニジピン、フェロジピン、又はニルバジピンなどを用いることができるが、これらに限定されることはない。なお、アゼルニジピンは特開昭 63-253082 号公報（米国特許第 4,772,596 号明細書）等に記載の方法に従い、容易に製造することができる。また、アムロジピンは米国特許第 4,572,909 号明細書又は米国特許第 4,879,303 号明細書に記載の方法に従い容易に製造することができる。

1,4-ジヒドロピリジン系化合物の薬理学的に許容される塩の種類は特に限定されず、当業者が適宜選択可能である。薬理学的に許容される塩は、酸付加塩又は

塩基付加塩のいずれであってもよい。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；又はアンモニウム塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジル-*N*-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のようなアミン塩などの塩基付加塩；あるいは弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩；過塩素酸塩；硫酸塩；磷酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなハロゲンで置換されてもよい C_1-C_4 アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩のような C_1-C_4 アルキルで置換されてもよい C_6-C_{10} アリールスルホン酸塩；酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩のような C_1-C_6 脂肪酸塩；又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

1,4-ジヒドロピリジン系化合物を含むカルシウム拮抗剤としては、上記の化合物又は薬理学的に許容されるその塩の水和物又は溶媒和物を用いてもよい。また、1,4-ジヒドロピリジン系化合物を含むカルシウム拮抗剤は、分子内に1又は2個以上の不斉炭素を有する場合があるが、該不斉炭素に基づく純粋な形態の光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体、あるいは立体異性体の任意の混合物又はラセミ体などを成分(B)として用いることもできる。成分(B)としては、(±)-2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 3-(1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル) エステル 5-イソプロピ

ルエステル、(R)-2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 3-(1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル) エステル 5-イソプロピルエステル、アムロジピン・ベシレート、又はアムロジピン・マリエートが好ましい。

本発明の医薬は、本明細書の実施例に具体的に示すように、成分(A)及び成分(B)が相乗的に作用することにより血管新生内膜形成及び血管平滑筋細胞増殖を抑制し、その結果として血管リモデリングを抑制することができる。上記の作用に基づいて、本発明の医薬は、動脈硬化症の予防及び／又は治療のほか、冠動脈インターベンション後の再狭窄の予防に用いることもできる。

本発明の医薬では、成分(A)及び成分(B)をそれぞれ単独で用いた場合の有効用量の下限付近又はそれ以下の用量で組み合わせることによっても、優れた血管新生内膜形成抑制効果及び血管平滑筋細胞増殖抑制効果を達成できるという特徴がある。特に、それぞれの成分の単独投与では効果が認められない低用量での組み合わせが好ましい。

また、明細書の実施例に具体的に示すように、本発明の医薬では、成分(A)及び成分(B)が相乗的に作用することにより、より効果的に血圧を低下させることができる。上記の作用に基づいて、本発明の医薬は、高血圧症、心臓疾患〔狭心症、心筋梗塞、不整脈（突然死を含む）、心不全、又は心肥大など〕、腎臓疾患（尿毒症性腎症、糸球体腎炎、又は腎硬化症など）又は脳血管性疾患（脳梗塞又は脳出血など）の予防及び／又は治療、好ましくは治療に用いることができる。本発明の医薬では、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤及びカルシウム拮抗剤が組み合わせて使用されることにより、それぞれ単独で投与された場合に比べて優れた効果を示す。

本発明の医薬としては、上記の成分(A)及び(B)の両者を有効成分として含む医薬組成物（いわゆる「合剤」の形態である）として調製することもできる。例えば、両者の有効成分を混合して物理的に1個の単位投与形態として調製することができる。また、上記の成分(A)及び(B)をそれぞれ別々の単位投与形態として調

製しておき、それらの投与形態の組み合わせを含む医薬として提供することもできる。後者の医薬は、上記の成分(A)及び(B)を同時に、又は時間を変えて投与するための医薬として用いることができる。

本明細書において、成分(A)及び(B)を「同時に」投与するとは、両者の成分をほぼ同じ時間に投与することを意味しており、厳密に同時に投与する態様に限定して解釈してはならない。同時に投与するための投与形態は特に限定されず、例えば、一方の成分を経口投与し、他方の成分を非経口投与する形態なども包含されるが、両者の成分を単一の組成物として調製して投与することが好ましい。

本発明に於いて、成分(A)及び(B)を「時間を置いて別々に」投与するとは、両者の成分を異なった時間に別々に投与することを意味している。時間をおいて別々に投与するための投与形態は特に限定されず、例えば、最初にアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与し、次いで、所定の時間の経過後にカルシウム拮抗剤を投与する形態、あるいは最初にカルシウム拮抗剤を投与し、次いで、所定の時間の経過後にアンジオテンシン II 受容体拮抗剤を投与する形態などが包含されるが、これらの態様に限定されることはない。

本発明の医薬は、有効成分である上記成分(A)及び(B)のほか、必要に応じて適宜の薬理学的に許容される賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法に従い製造される、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、若しくはシロップ剤等の経口投与に適した医薬、又は注射剤若しくは坐剤等の非経口投与に適した医薬として調製して投与することができる。本発明の医薬に含まれる成分(A)及び(B)は、一般的には経口的に投与される薬剤であることから、本発明の医薬は、経口的に投与することが望ましい。

「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール若しくはソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -澱粉若しくはデキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；又はプルランのような有機系賦形剤；あるいは、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム若しくは

メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸水素カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；又は、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。

「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス若しくはゲイゾルのようなワックス類；亜硫酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D, L-ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸若しくは珪酸水和物のような珪酸類；又は、上記澱粉誘導体を挙げることができる。

「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、又は、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

「崩壊剤」としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；架橋ポリビニルピロリドン；又は、カルボキシメチルスターチ若しくはカルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

「乳化剤」としては、例えば、ベントナイト若しくはビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム若しくは水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；又は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。

「安定剤」としては、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベンのよ

うなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；又は、ソルビン酸を挙げることができる。

「増味増臭剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム若しくはアスパルテームのような甘味料；クエン酸、リンゴ酸若しくは酒石酸のような酸味料；又は、メントール、レモン若しくはオレンジのような香料を挙げることができる。

「希釈剤」としては、例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、スクロース、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又はこれらの混合物のような、通常、希釈剤として用いられるものを挙げることができる。

有効成分であるアンジオテンシン II 受容体拮抗剤とカルシウム拮抗剤との投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により適宜選択し得る。その投与量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限 0.1mg（好適には 0.5mg）、上限 1000mg（好適には 500mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限 0.01mg（好適には 0.05mg）、上限 100mg（好適には 50mg）を、成人に対して1日当たり1ないし6回程度、症状に応じて同時に又は時間を置いて別々に投与することができる。例えば、成分(A)と成分(B)との投与量比率は、重量比で1：10000 ないし 10000：1 の範囲内、好適には1：1000 ないし 1000：1 の範囲内であり、さらに好適には1:100 ないし 100:1 の範囲内とすることができる。

本発明の医薬を動脈硬化の予防及び／又は治療のために用いる場合には、一般的には、投与後の成分(A)及び成分(B)の血中濃度が、それぞれ単独での有効血中濃度の下限付近又はそれを下回る濃度となるように適宜調整することが望ましい。

本発明の医薬を高血圧の予防及び／又は治療のために用いる場合には、アンジ

オテンシン II 受 体拮抗剤の 量は、本来的な用途である降圧剤としての通常の用量よりも低く設定することができ、カルシウム拮抗剤との併用による優れた効果により一般的には投与量を大幅に下げることができる。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例により限定されることはない。実施例中、オルメサルタン・メドキシミルを単に「オルメサルタン」と呼ぶ。

例 1：動脈硬化抑制作用

(A)材料及び方法

(1)カフ血管損傷モデル

動物は 10 週齢の C57BL/6 マウスを使用した。一部の実験においては AT1a 受容体遺伝子欠損 (AT1aKO) マウスを使用した。マウスの大腸動脈周囲にポリエチレンチューブをカフ状に留置し、炎症性血管傷害を誘発した。この傷害血管において、以下の項目について検討した。なお、血管リモデリング解析へのこのモデルの有用性に関してはすでに報告がある (Physiol. Genomics., 2, pp.13-30, 2000; Circulation, 104, pp.2716-2721, 2001; Circulation, 106, pp.847-853, 2002)。

(2)新生内膜形成と DNA 合成

カフ留置 14 日後の傷害血管のパラフィン切片を作成し、Elastica van Gieson 染色を行い、新生内膜および中膜の断面積を画像解析ソフトにより計測した。血管平滑筋細胞の DNA 合成の定量化は、カフ留置 7 日目のマウスに BrdU を投与し、その細胞核への取り込み指数を算出した。

(3)野生型マウスに AT1 受容体ブロッカーであるオルメサルタンを浸透圧ミニポンプを用いて腹腔内に投与して上記(2)の測定を行い、オルメサルタンの用量依存性を検討した。野生型マウスに、カフ留置術時よりアゼルニジピンを経口投与したのち、上記(2)の測定を行い、アゼルニジピン効果の用量依存性について検討し

表 2

被験化合物	n	血 圧 (mmHg)			
		1 日 目	2 日 目	5 日 目	13 日 目
コントロール群	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±9.0	125.9±10.0

例 3 : 降圧作用

12 週齢の雄性アポリポプロテイン E (ApoE) ノックアウトマウスを、コントロール群 (0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液投与)、オルメサルタンメドキシミル (3mg/kg) 投与群、アゼルニジピン (3mg/kg) 投与群、オルメサルタンメドキシミル (3mg/kg) /アゼルニジピン (3mg/kg) 併用群の 4 群 (各群 15 例) にわけ、24 週間薬物を経口投与した。またいずれの群にも、薬物投与開始時 (12 週齢) から高脂肪食 (0.15%コレステロール、15%無塩バター含有) を与えた。薬物投与 23 週めの投薬 21-24 時間後に、ラット・マウス用無加温型非侵入式血圧計 (MODEL MK-2000、室町機械株式会社) を用いて収縮期血圧を測定した。結果を表 3 に示す (表中の数値は平均値±標準誤差を示す)。

表 3

投与群	収縮期血圧 (mmHg)
コントロール群	129±3
オルメサルタンメドキシミル投与群	121±4
アゼルニジピン投与群	127±4
オルメサルタンメドキシミル +アゼルニジピン併用群	112±3

上記結果のように、オルメサルタンメドキシミル/アゼルニジピン併用群では、単独投与群ではみられないような顕著な降圧作用 ($p=0.0063$; ダネットの多重比較検定) が認められ、単独投与群に比べその効果は相乗的であった ($p=0.0065$; 2元配置分散分析)。

製剤例 1

錠剤 (合剤)

オルメサルタン・メドキシミル	10.0 mg
アゼルニジピン	10.0 mg
乳糖	278.0 mg
トウモロコシデンプン	50.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠 350 mg の錠剤とする。
この錠剤は必要に応じて、糖衣を施すことができる。

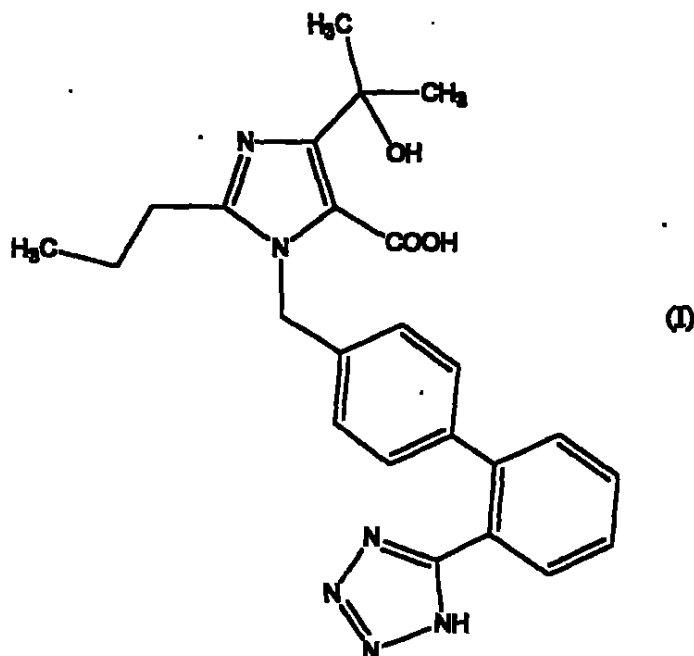
産業上の利用可能性

本発明の医薬は、動脈硬化及び高血圧症の予防及び/又は治療のための医薬として有用である。

請求の範囲

1. 動脈硬化の予防及び／又は治療のための医薬であって、下記の成分：

(A) 下配の式(I) :



で表される化合物及び薬理学的に許容されるそのエステル、並びに薬理学的に許容されるそれらの塩からなる群から選ばれる物質を含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤；及び

(B) 1,4-ジヒドロピリジン系化合物及び薬理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を含むカルシウム拮抗剤を有効成分として含む医薬。

2. 血管平滑筋細胞の増殖抑制のための医薬であつて、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。

3. 血管新生内皮形成の抑制のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。

4. 血管リモデリングの抑制のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。

5. 冠動脈インターベンション後の再狭窄の予防のための医薬であって、請求項の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
6. 高血圧症又は高血圧症に由来する疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含み、成分(A)及び成分(B)を同時に又は時間を置いて別々に投与するための医薬。
7. 高血圧症の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
8. 心臓疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
9. 狭心症の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
10. 心筋梗塞の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
11. 不整脈の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
12. 突然死の予防のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
13. 心不全の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
14. 心肥大の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
15. 腎臓疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
16. 糖尿病性腎症の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。
17. 糸球体腎炎の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。

18. 腎硬化症の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。

19. 脳血管性疾患の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。

20. 脳梗塞の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。

21. 脳出血の予防及び／又は治療のための医薬であって、請求の範囲第1項に記載の成分(A)及び成分(B)を有効成分として含む医薬。

22. 成分(A)及び成分(B)の両者を有効成分として含む医薬組成物の形態の請求の範囲第1項ないし第21項のいずれか1項に記載の医薬。

23. 成分(A)及び成分(B)を同時に、又は成分(A)及び成分(B)を時間を変えて投与するための請求の範囲第1項ないし第21項のいずれか1項に記載の医薬。

24. アンジオテンシン II 受容体拮抗剤が (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イルメチル] イミダゾール-5-カルボキシレートである請求の範囲第1項ないし第21項のいずれか1項に記載の医薬。

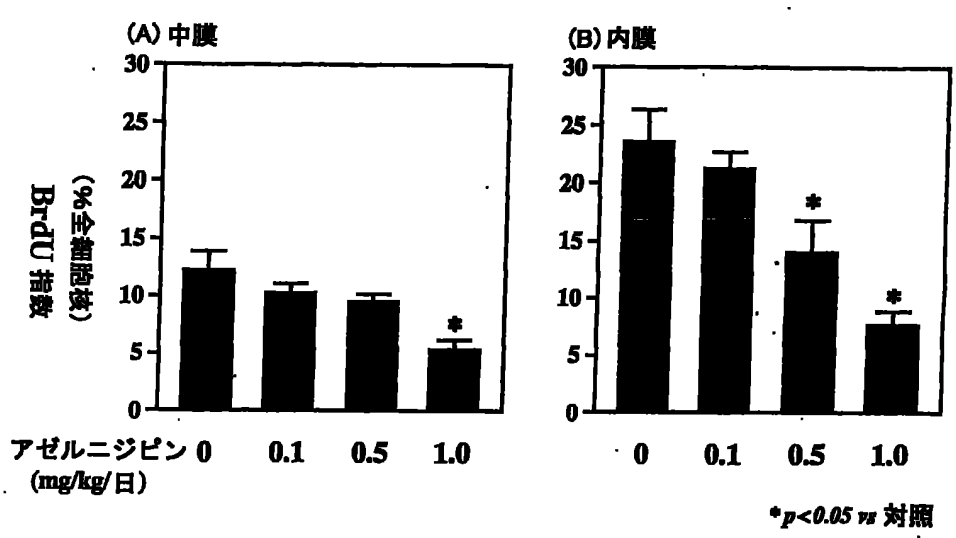
25. カルシウム拮抗剤が、アゼルニジピン、アムロジピン、ベニジピン、ニトレンジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、シルニジピン、レルカニジピン、ニグルジピン、ニモジピン、アラニジピン、エホニジピン、バルニジピン、フェロジピン、及びニルバジピンからなる群から選ばれるカルシウム拮抗剤である請求の範囲第1項ないし第21項のいずれか1項に記載の医薬。

26. カルシウム拮抗剤がアゼルニジピンである請求の範囲第1項ないし第21項のいずれか1項に記載の医薬。

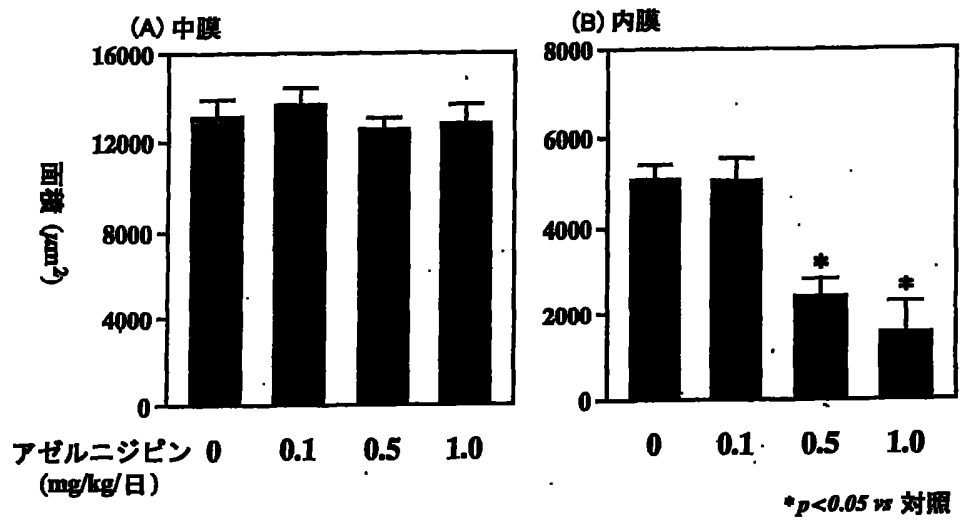
27. アンジオテンシン II 受容体拮抗剤が、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)

－2－プロピル－1－[2'－(1H－テトラゾール－5－イル) ビフェニル－4－イルメチル] イミダゾール－5－カルボキシレートであり、カルシウム拮抗剤がアゼルニジピンである、請求の範囲第1項ないし第21項のいずれか1項に記載の医薬。

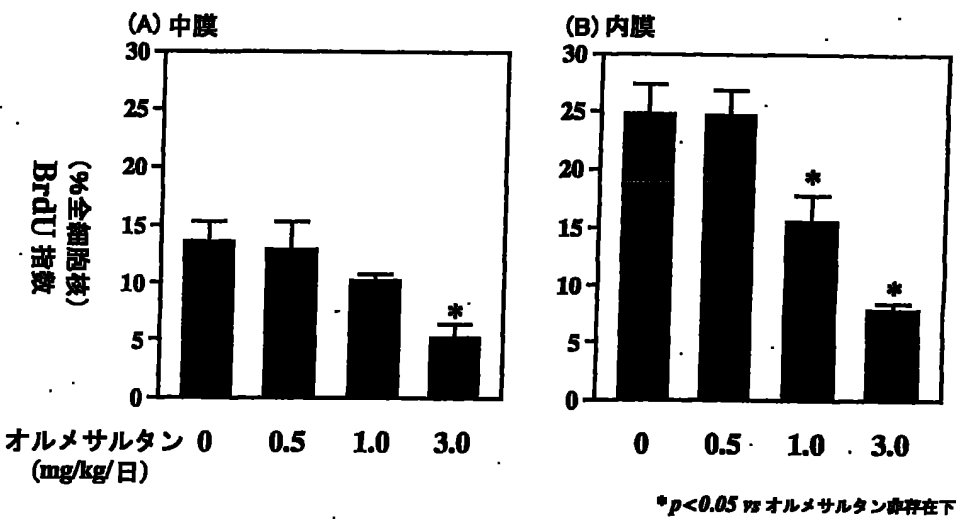
第1図



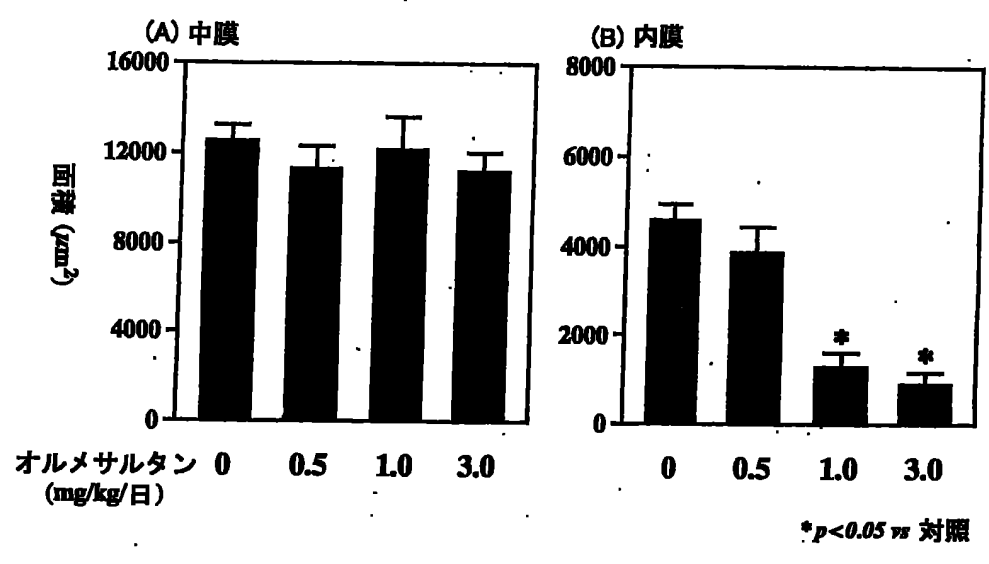
第2図



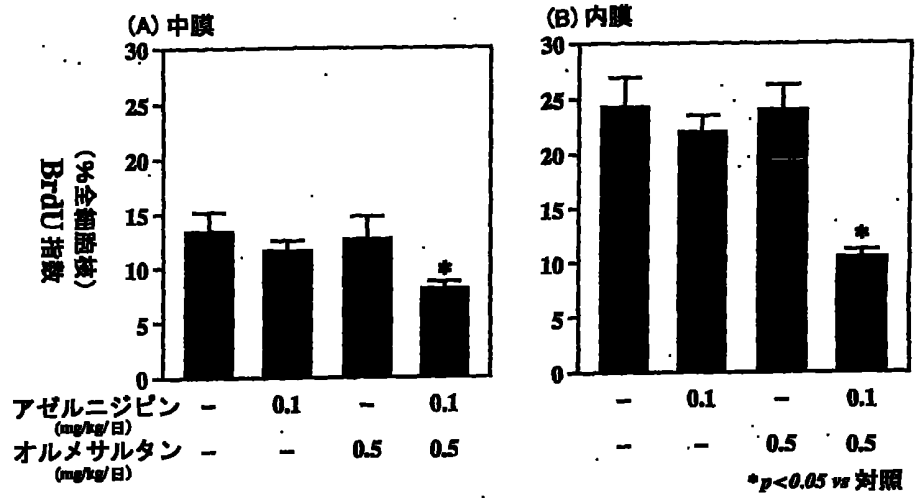
第3図



第4図

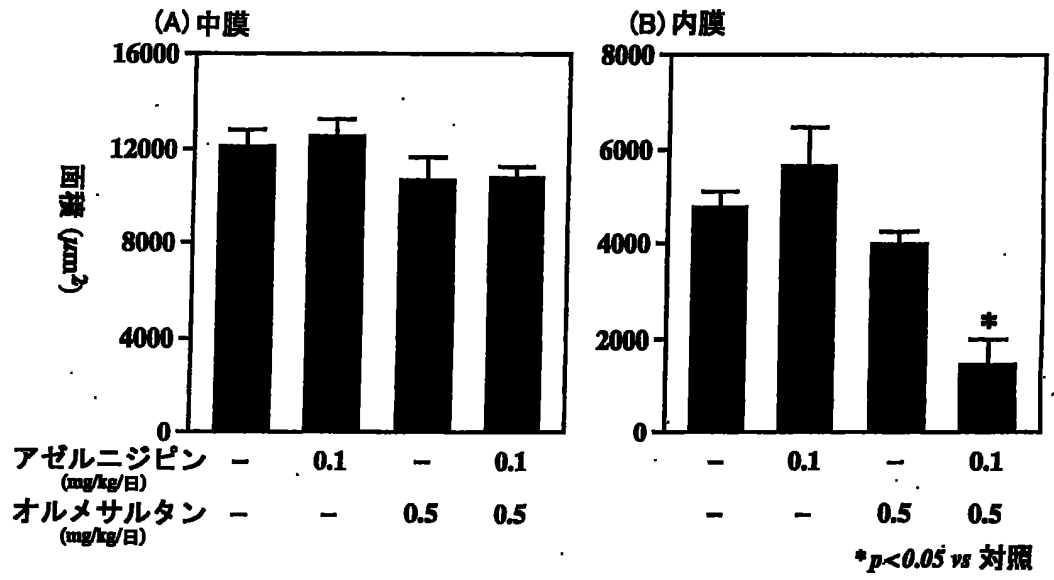


第5図

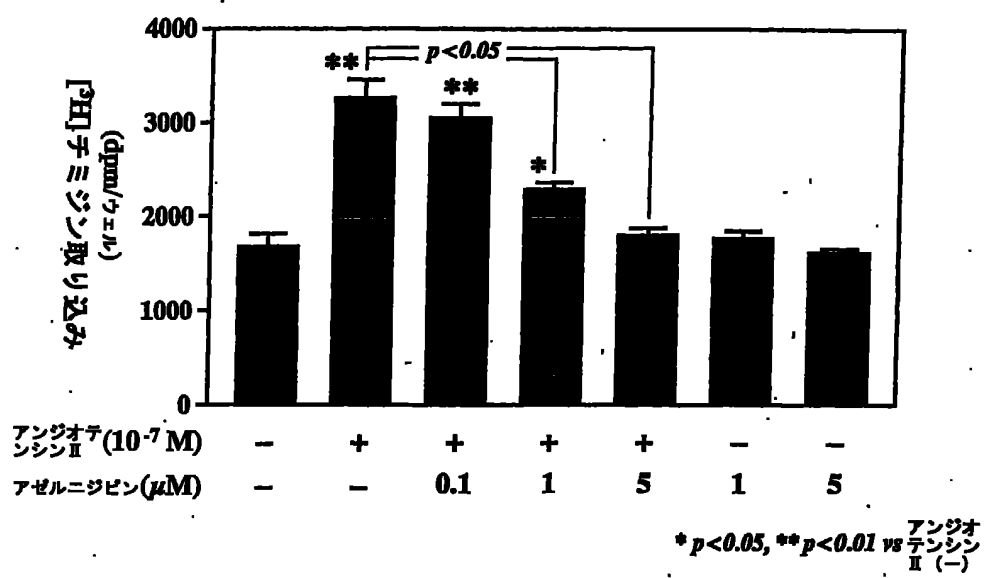


31

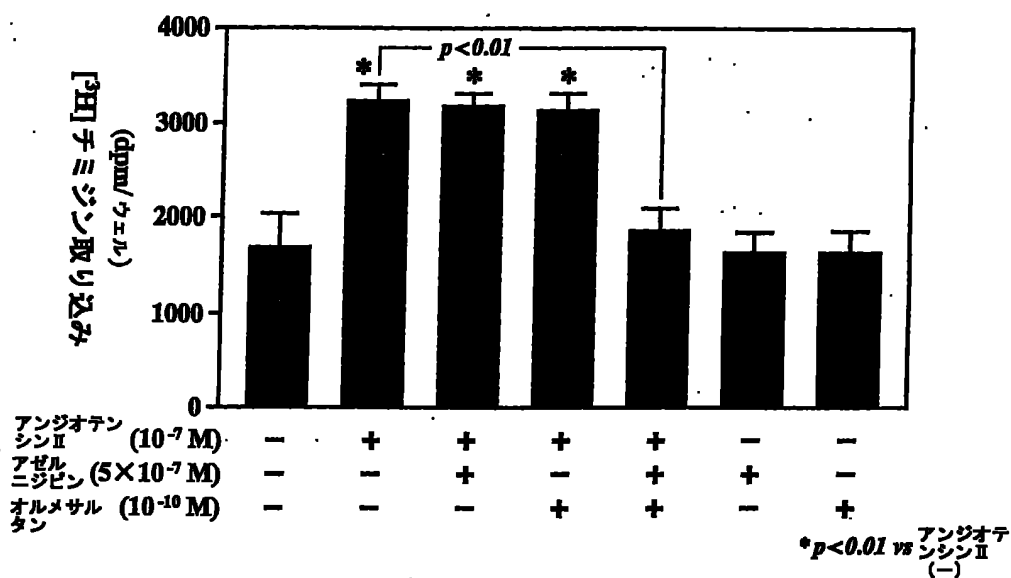
第6図



第7図



第8図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl¹ A61K31/4422, 45/06, A61P9/00, 9/10, 43/00, 9/12, 13/12

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)

Int.Cl¹ A61K31/4422, 45/06, A61P9/00, 9/10, 43/00, 9/12, 13/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 6-508128 A (E.I. Du Pont De Nemours & Co.), 14 September, 1994 (14.09.94), Claims & MX 9202243 A & CA 2103276 A & IE 921534 A & WO 92/020342 A & AU 2026992 A & EP 584250 A & ZA 9203557 A & CZ 9302351 A & NZ 242724 A & US 5492904 A & IL 101858 A	1-27
Y	JP 7-53373 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 February, 1995 (28.02.95), Claims; Par. No. [0002] & EP 628313 A & SG 45336 A & US 5721263 A & US 5958961 A & US 622874 B1 & US 2001/4640 A1 & US 2001/11098 A1 & EP 1306088 A	1-27

☒ 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
14 April, 2004 (14.04.04)Date of mailing of the international search report
11 May, 2004 (11.05.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000861

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 6-65207 A (Eli Lilly), 08 March, 1994 (08.03.94), Claims; Par. No. [0026] & FR 2688781 A & EP 562936 A & US 5434167 A & US 5543528 A	1-27
Y	WO 01/005428 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 25 January, 2001 (25.01.01), Claims & CA 2379666 A & AU 6019700 A & JP 2001-89393 A & EP 1197226 A	1-27
Y	JP 2001-354565 A (Sankyo Co., Ltd.), 25 December, 2001 (25.12.01), Claims & WO 01/076598 A1 & AU 4688301 A & CA 2405046 A & NO 20024885 A & EP 1285655 A & CZ 20023353 A & US 2003/73670 A1 & BR 109991 A & HU 300444 A	1-27

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2004/000861

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4422, 45/06, A61P9/00, 9/10, 43/00, 9/12, 13/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/4422, 45/06, A61P9/00, 9/10, 43/00, 9/12, 13/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 6-508128 A (イー・アイ・デューボソト・リ・ヌー・リ・ヌー・カンパニー) 1994.09.14 特許請求の範囲 & MX 9202243 A & CA 2103276 A & IE 921534 A & WO 92/020342 A & AU 2026992 A & EP 584250 A & ZA 9203557 A & CZ 9302351 A & NZ 242724 A & US 5492904 A & IL 101858 A	1-27

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に展覧を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.04.2004

国際調査報告の発出日

11.5.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便 号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4 3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

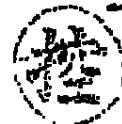
4 P

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 7-53373 A (武田薬品工業株式会社) 1995. 02. 28 特許請求の範囲、段落番号【0002】 & EP 628313 A & SG 45336 A & US 5721263 A & US 5958961 A & US 622874 B1 & US 2001/4640 A1 & US 2001/11098 A1 & EP 1306088 A	1-27
Y	JP 6-65207 A (エフ・チノリ) 1994. 03. 08 特許請求の範囲、段落番号【0026】 & FR 2688781 A & EP 562936 A & US 5434167 A & US 5543528 A	1-27
Y	WO 01/005428 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001. 01. 25 特許請求の範囲 & CA 2379666 A & AU 6019700 A & JP 2001-89393 A & EP 1197226 A	1-27
Y	JP 2001-354565 A (三共株式会社) 2001. 12. 25 特許請求の範囲 & WO 01/076598 A1 & AU 4688301 A & CA 2405046 A & NO 20024885 A & EP 1285655 A & CZ 20023353 A & US 2003/73670 A1 & BR 109991 A & HU 300444 A	1-27



0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	

0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.150)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の登録記号	A31760M
I	発明の名称	動脈硬化及び高血圧症の予防及び治療のための医薬
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除く全ての指定国 (all designated States except US)
II-4a	名称	三共株式会社
II-4aa	Name:	SANKYO COMPANY, LIMITED
II-5a	あて名	1038426 日本国 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
II-5aa	Address:	5-1, Nihonbashi Hon-cho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038426 Japan
II-6	国籍(国名)	日本国 JP
II-7	住所(国名)	日本国 JP

III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-1-4a	氏名(姓名)	堀内 正嗣
III-1-4aa	Name (LAST, First):	HORIUCHI, Masatsugu
III-1-5a	あて名	7910204 日本国 愛媛県温泉郡重信町志津川154番1号 サントノー レ503号
III-1-5aa	Address:	503, Santonore, 154-1, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 7910204
III-1-6	国籍(国名)	Japan
III-1-7	住所(国名)	日本国 JP
III-2	その他の出願人又は発明者	
III-2-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-2-4a	氏名(姓名)	岩井 将
III-2-4aa	Name (LAST, First):	IWAI, Masaru
III-2-5a	あて名	7910204 日本国 愛媛県温泉郡重信町志津川454 愛媛大学重信宿舎 136号
III-2-5aa	Address:	136, Ehime Daigaku Shigenobu Syukusha, 454, Shitsukawa, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 7910204
III-2-6	国籍(国名)	Japan
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP
III-3	その他の出願人又は発明者	
III-3-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-3-4a	氏名(姓名)	佐田 登志夫
III-3-4aa	Name (LAST, First):	SADA, Toshio
III-3-5a	あて名	1408710 日本国 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 c/o SANKYO COMPANY, LIMITED, 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo
III-3-5aa	Address:	1408710 Japan
III-3-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-3-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願

原本(出願用)

III-4	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 水野 誠 MIZUNO, Makoto 1408710 日本国 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 c/o SANKYO COMPANY, LIMITED, 2-58, Hironachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 1408710 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-4-1	この欄に記載した者は	
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	
III-4-4a	氏名(姓名)	
III-4-4aa	Name (LAST, First)	
III-4-5a	あて名	
III-4-5aa	Address:	
III-4-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-4-7	住所(国名)	日本国 JP
IV-1	代理人又は弁護の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく 出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1a	名称	特許業務法人特許事務所サイクス
IV-1-1aa	Name:	SIKs & Co.
IV-1-2a	あて名	1040031 日本国 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg., 8-7, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 1040031 Japan
IV-1-2aa	Address:	03-3538-5680 03-3538-5686
IV-1-3	電話番号	
IV-1-4	ファクシミリ番号	
V	国の指定	
V-1	この原案を用いてされた国際出願は、条約 4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束さ れる全てのPCT締約国を指定し、取得しよう とする権利の保護を求め、及び該当する 場合には広域と国内特許の両方を求める 国際出願となる。	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	出願日	2003年 01月 31日 (31.01.2003)
VI-1-2	出願番号	2003-022990
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-2-1	出願日	2003年 02月 07日 (07.02.2003)
VI-2-2	出願番号	2003-030830
VI-2-3	国名	日本国 JP
VI-3	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のもの については、出願書類の附証原本を作成 し国際事務局へ送付することを、受取官庁 に対して請求している。	VI-1
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用)

VII	申立て	申立て費	
VII-1	発明者の特定に関する申立て	-	
VII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国とする場合)	-	
VII-6	不利にならない過失又は新規性喪失の例外に関する申立て	-	
IX	願合費	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	5	-
IX-2	明細書	25	-
IX-3	請求の範囲	4	-
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	8	-
IX-7	合計	43	
	添付書類	納付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	✓	-
IX-9	領別の委任状の原本	✓	-
IX-13	優先権証明書	優先権証明書 VI-122	-
IX-17	PCT-349E 電子出願	-	✓
IX-18	その他:	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	
IX-18	その他:	国際事務局の口座への振込を証明する書面	
IX-19	要約書とともに提出する図の番号		
IX-20	国際出願の使用言語名	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印		
X-1-1	氏名(姓名)	特許業務法人特許事務所サイクス	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限		



特許協力条約に基づく国際出願願

原本(出願用)

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補充する書類又は図面であってその後期局内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条切に基づく必要な補充の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手帳料未払いにつき、国際調査機関に調査手帳料を送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

原本(出願用)
[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

0	受理官庁記入欄			
0-1	国際出願番号			
0-2	受理官庁の日付印			
0-4	様式-PCT/RQ/101(付属書) このPCT手数料計算用紙は、 0-4-1 右記によって作成された。	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.150)		
0-8	出願人又は代理人の登録記号	A31760M		
2	出願人	三共株式会社		
12	所定の手数料の計算	金額/単位	小計 (JPY)	
12-1	送付手数料 T	⇒	13000	
12-2-1	調査手数料 S	⇒	97000	
12-2-2	国際調査機関	JP		
12-3	国際出願手数料 (最初の30枚まで) I1	116000		
12-4	30枚を超える用紙の枚数	13		
12-5	用紙1枚の手数料 00	1200		
12-6	合計の手数料 I2	15600		
12-7	I1 + I2 = I	131600		
12-12	EASYによる減額 R	-8300		
12-13	国際出願手数料の合計 (I-R)	⇒	123300	
12-14	優先権証明書請求手数料 優先権証明書を請求した数	0		
12-15	1優先権証明書当たりの手数料 00	1400		
12-16	優先権証明書請求手数料の合計: P	⇒		
12-17	納付するべき手数料の合計 (T+S+I+P)	⇒	233300	
12-19	支払方法	送付手数料: 特許印紙 調査手数料: 特許印紙 国際出願手数料: 銀行口座への振込み 優先権証明書請求手数料: 予納口座引き落としの承認		

出願人による言及

13-1-1	出願人による言及	110000109 特許業務法人特許事務所サイタス
--------	----------	---------------------------

13-1-1	出願人による言及	110000109 特許業務法人特許事務所サイクス
13-2-3	出願人による言及 氏名(名称)	Green? 出願人 1: 電話番号が記入されていません。
	出願人による言及 氏名(名称)	Green? 出願人 1: ファクシミリ番号が記入されていません。
	出願人による言及 氏名(名称)	Green? 代理人 1: 英文表記での名称はできるだけ大文字で記入してください。
13-2-4	出願人による言及 優先権	Yellow この国際出願に対しては、国内優先権制度に関する国内法令が適用されます。日本の指定を取り下げるか、あるいは国内優先権主張を取り下げない限り、先の国内出願は、優先日から15ヶ月を経過したのち、取り下げられたものとみなされます。いずれの取下げであっても、先の出願が取り下げられる前に行われなければなりません。
13-2-7	出願人による言及 内訳	Green? 要約書とともに提示する図の番号が示されていません。
13-2-10	出願人による言及 注釈	Green? 願書に表示しなければならない通常の項目はすべて他のPCT-EASYの機能で入力することができます。言及を用いた表示の有効性について確認してください。

送 付 手 数 料
調 査 手 数 料



送付手数料	¥	13,000
調査手数料	¥	97,000
合 計	¥	110,000

SPECIFICATION

A medicament for the prophylaxis and treatment of arteriosclerosis and hypertension

[Technical field]

The present invention relates to a medicament for the prophylaxis and/or treatment of arteriosclerosis. In addition, the present invention relates to a medicament for the prophylaxis and/or medical treatment of diseases such as hypertension, heart diseases (angina pectoris, myocardial infarction, arrhythmia (including sudden death), cardiac failure or cardiac hypertrophy), renal diseases (diabetic nephropathy, glomerulonephritis or nephrosclerosis) or cerebrovascular diseases (cerebral infarction or cerebral hemorrhage).

[Background art]

Currently, calcium channel blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system are widely used clinically for the prophylaxis and treatment of hypertension. Various types of calcium channel blockers are used, and among them 1,4-dihydropyridine derivatives such as amlodipine, benidipine, nitrendipine, manidipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, cilnidipine, lercanidipine, niguldipine, nimodipine, aranidipine, efonidipine, barnidipine, felodipine, nilvadipine, azelnidipine and the like are long-lasting calcium channel blockers and are widely used clinically as first-choice antihypertensive agents. Furthermore, as inhibitors of the renin-angiotensin system, clinical use of angiotensin II receptor antagonists is growing larger and larger since, first, angiotensin II receptor antagonists lack side effects such as cough, which has been a cause of troubles elicited by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, and second, they exert protective effects on the cardiovascular and renal systems. However,

the blood pressure of patients with hypertension cannot be fully controlled by only one kind of these drugs in many cases.

Since calcium channel blockers exert natriuretic action in addition to vasodilative action, they are also effective against hypertension caused by retention of fluid (renin-independent hypertension). On the other hand, angiotensin II receptor antagonists are particularly effective against renin-dependent hypertension, and in addition, they exert excellent protective activities in several organs. Therefore stable and significant antihypertensive effects are expected by combined administration of a calcium channel blocker and an angiotensin II receptor antagonist, no matter what the cause of hypertension.

Many combination drugs comprising a calcium channel blocker and an angiotensin II receptor antagonist have been proposed (for example, International Publication Number 01/15674 Official Gazette, International Publication Number 01/78699 Official Gazette, International Publication Number 02/43807 Official Gazette, International Publication Number 01/76632 Official Gazette, International Publication Number 01/74390 Official Gazette, Japanese Patent Publication (Kohyo) Number 2002-524408, International Publication Number 92/10097 Official Gazette, Japanese Patent Publication (Kokoku) Number Hei 7-035372, United Kingdom Patent Application Publication Number 2268743 Specification, Japanese Patent Publication (Kokai) Number Hei 6-56789, Japanese Patent Publication (Kokai) Number Hei 5-155867, United States Patent Application Publication Number 2001/0004640 Specification, USP 6204281 Specification, Japanese Patent Number 3057471, Japanese Patent Number 2930252, Japanese Patent Publication (Kohyo) Number 2002-507213, Japanese Patent Publication (Kohyo) Number 2001-513498, Japanese Patent Publication (Kohyo)

Number 2000-508632, Japanese Patent Publication (Kokoku) Number Hei 7-91299, Japanese Patent Publication (Kokoku) Number Hei 7-14939, Japanese Patent Publication (Kokai) Number Hei 6-65207, Japanese Patent Publication (Kokai) Number Hei 5-213894, Japanese Patent Publication (Kohyo) Number 2002-518417, Japanese Patent Publication (Kohyo) Number 2002-506010, and Japanese Patent Publication (Kohyo) Number 2001-522872), and it is disclosed that optimum antihypertensive effects are achieved by combined administration of a specific calcium channel blocker and a specific angiotensin II receptor antagonist in some of these publications described above. However, the effects of combined administration of a specific angiotensin II receptor antagonist and a specific calcium channel blocker of the present invention are not known.

On the other hand, characteristics of pathological changes at the early stages of arteriosclerosis are abnormal thickening of the middle arteries or large arteries, and the pathological changes at the early stage of arteriosclerosis are characterized by injury of the endothelium, migration of vascular smooth muscle cells (VSMC) to the tunica intima of the blood vessels, proliferation of vascular smooth muscle cells, accumulation of lipids within the cells (foam cells), and the like. In addition, under hypertensive conditions, which are associated with progression of arteriosclerosis, it is known that vascular cytoarchitecture is changed by responding to various loading factors to the vessels and remodeling of the vessels occurs. Remodeling of the vessels indicates structural changes in the vessels caused by hemodynamic changes such as changes of blood flow and tension of blood vessel walls. In addition to substances such as growth factors and cytokines, vasoactive substances are suggested to contribute to the development processes. For example, it is known that angiotensin II

facilitates proliferation of vascular smooth muscle cells (Medical Clinics of Japan, Vol. 21, 1924, 1995), and also facilitates remodeling of vessels (Journal of Clinical and Experimental Medicine (IGAKU NO AYUMI), Vol. 193, 361, 2000).

However, detailed mechanisms of progression of arteriosclerosis from pathogenesis to advanced disease are not sufficiently clarified. In addition, detailed mechanisms of vascular remodeling are also unknown. Although there are some reports describing relationships between angiotensin II receptor antagonists and vascular remodeling (Circulation, 104, 2716, 2001), the effects of calcium channel blockers on pathological changes in arteriosclerosis and vascular damage as well as their mechanisms are little known. Furthermore, the prophylactic and therapeutic effects of combined administration of a calcium channel blocker and an angiotensin II receptor antagonist against arteriosclerosis are little reported, if at all. Particularly, the effects of calcium channel blockers on the renin-angiotensin system and the synergistic effects of a calcium channel blocker and an angiotensin II receptor antagonist are little known, despite the fact that they are important subjects in therapeutic aspects of arteriosclerosis.

Furthermore, since percutaneous coronary intervention (PCI) including percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and stent implantation have low invasiveness, they occupy the central position in current therapeutic strategies against ischemic heart diseases. However, restenosis appearing within several months after surgery in 30-45 % patients undergoing these surgical procedures is a major problem. As for the mechanisms of restenosis following PCI, decreases in the diameters of whole vessels in the late period after PCI (that is, remodeling) are considered important, in addition to hyperplasia and hypertrophy of neointima caused by proliferation of smooth

muscle cells and accumulation of extracellular matrix, which is produced by the smooth muscle cells (Coronary Intervention, Vol. 1, 12; Medical Clinics of Japan, Vol. 21, 1924, 1995). Under these circumstances, development of new medicaments that can effectively prevent restenosis of vessels following PCI is needed. Nevertheless, no medicaments with high efficacy have so far been developed.

[Disclosure of the invention]

The subject of the present invention is to provide medicaments for the prevention and/or treatment of arteriosclerosis. More concretely, it is the subject of the present invention to provide medicaments to prevent or to inhibit the proliferation of vascular smooth muscles and neointima formation in blood vessels. Furthermore, another subject of the present invention is to provide medicaments that effectively inhibit remodeling of vessels and prevent progression of arteriosclerosis as well as restenosis of vessels following PCI.

Furthermore, the other subject of the present invention is to provide medicaments for the prophylaxis or treatment of hypertension or diseases caused by hypertension. More concretely, the subject is to provide medicaments for the prophylaxis and/or medical treatment of hypertension, heart diseases [angina pectoris, myocardial infarction, arrhythmia (including sudden death), cardiac failure or cardiac hypertrophy], renal diseases (diabetic nephropathy, glomerulonephritis or nephrosclerosis) or cerebrovascular diseases (cerebral infarction or cerebral hemorrhage) (particularly medicaments for the prevention or treatment of hypertension).

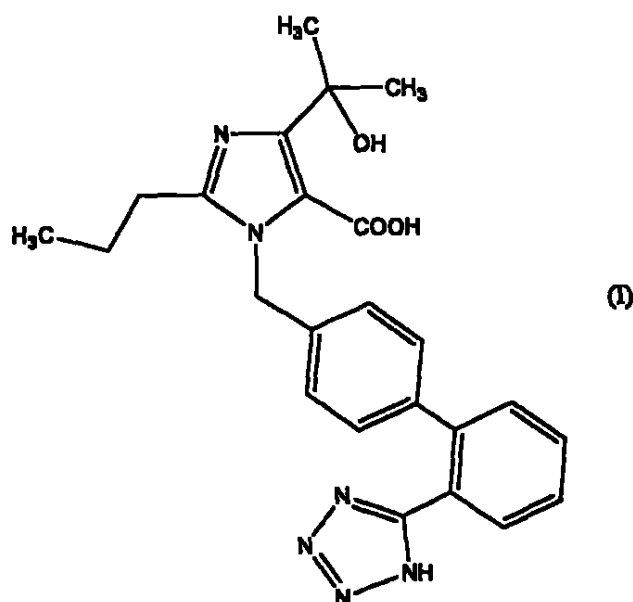
The present inventors have fastidiously studied the subjects described above, and found that combined administration of a specific calcium channel blocker and a specific

angiotensin II receptor antagonist potently prevents proliferation of vascular smooth muscle cells as well as neointima formation in blood vessels, and that the inhibitory action of the combined administration of the two kinds of agents was discovered to be synergistic, and also found that the inhibitory action was potently observed at lower doses than their effective doses when they were administered alone. Moreover, the present inventors found that combined administration as described above remarkably prevented vascular remodeling and that the medicament effectively inhibited restenosis following PCI.

Furthermore, the present inventors found that combined administration of the specific calcium channel blocker and the specific angiotensin II receptor antagonist described above could achieve excellent antihypertensive action. In addition, the present inventors found that the present medicament is remarkably effective for the prophylaxis and/or treatment of hypertension, heart diseases [angina pectoris, myocardial infarction, arrhythmia (including sudden death), cardiac failure or cardiac hypertrophy], renal diseases (diabetic nephropathy, glomerulonephritis or nephrosclerosis) or cerebrovascular disorders (cerebral infarction or cerebral hemorrhage). Thus the present invention was completed based on these findings described above.

The present invention provides a medicament for the prevention and/or treatment of arteriosclerosis, comprising the following composition:

(A) an angiotensin II receptor antagonist selected from the group consisting of a compound having a general formula (I),



pharmacologically acceptable esters thereof and pharmacologically acceptable salts thereof; and

(B) a calcium channel blocker selected from the group consisting of 1,4-dihydropyridine derivatives and pharmacologically acceptable salts thereof as active ingredients.

Furthermore, from another different point of view of the present invention, it provides a medicament for the inhibition of the proliferation of vascular smooth muscle cells comprising the compound (A) and the compound (B) as active ingredients; a medicament for the inhibition of neointima formation in blood vessels comprising the compound (A) and the compound (B) as active ingredients; and a medicament for the inhibition of vascular remodeling comprising the compound (A) and the compound (B) as the active ingredients. These medicaments can be used, for example, as a prophylactic agent for restenosis following percutaneous coronary intervention. From

this point of view, a medicament for the prevention of restenosis following percutaneous coronary intervention comprising the compound (A) and the compound (B) is provided by the present invention.

Furthermore, the present invention provides a medicament for the prevention and/or treatment of hypertension or diseases caused by hypertension comprising the following compounds as active ingredients;

(A) an angiotensin II receptor antagonist selected from the group consisting of a compound having the formula (I) described above, pharmacologically acceptable esters thereof and pharmacologically acceptable salts thereof; and

(B) a calcium channel blocker selected from the group consisting of 1,4-dihydropyridine derivatives and pharmacologically acceptable salts thereof; and

a medicament for the prevention and/or treatment of heart diseases [angina pectoris, myocardial infarction, arrhythmia (including sudden death), cardiac failure, cardiac hypertrophy and the like], renal diseases (diabetic nephropathy, glomerulonephritis, nephrosclerosis and the like), or cerebrovascular disorders (cerebral infarction, cerebral hemorrhage and the like) comprising the following compounds as active ingredients;

(A) an angiotensin II receptor antagonist selected from the group consisting of a compound having the formula (I) described above, pharmacologically acceptable esters thereof and pharmacologically acceptable salts thereof; and

(B) a calcium channel blocker selected from the group consisting of 1,4-dihydropyridine derivatives and pharmacologically acceptable salts thereof.

According to a preferred embodiment of the invention, the medicament described above is provided as a pharmaceutical composition comprising the compound (A) and the compound (B) as active ingredients. This pharmaceutical composition may contain

one or more excipients for formulation. According to another preferred embodiment of the invention, a medicament described above to administer the compound (A) and the compound (B) at the same time or separately at certain intervals is provided.

Furthermore, according to a more preferred embodiment of the invention, the medicament described above is provided as a pharmaceutical composition comprising an angiotensin II receptor antagonist and a calcium channel blocker, wherein said angiotensin II receptor antagonist is (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]imidazol-5-carboxylate (hereinafter it is referred to as "olmesartan medoxomil" in some parts of the present specification) and said calcium channel blocker is any one selected from the group of calcium channel blockers comprising (±)-2-amino-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylate-3-(1-diphenylmethylazetidin-3-yl)ester 5-isopropylester (hereinafter it is referred to as "azelnidipine" in some parts of the present specification); amlodipine, benidipine, nitrendipine, manidipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, cilnidipine, lercanidipine, niguldipine, nimodipine, aranidipine, efonidipine, barnidipine, felodipine, and nilvadipine; and the preferred calcium channel blocker is azelnidipine.

From another aspect of the present invention, the present invention provides the use of an angiotensin II receptor antagonist selected from the group consisting of a compound having the formula (I) described above, pharmacologically acceptable esters thereof and pharmacologically acceptable salts thereof to manufacture the medicament described above; and the use of a calcium channel blocker selected from the group consisting of 1,4-dihydropyridine derivatives and pharmacologically acceptable salts thereof to manufacture the medicament described above.

Furthermore, the present invention provides methods for the prophylaxis and/or treatment of arteriosclerosis, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the inhibition of the proliferation of vascular smooth muscle cells, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the inhibition of neointima formation of blood vessels, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the inhibition of vascular remodeling, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; and methods for the inhibition of restenosis following percutaneous coronary intervention, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans. Preferably, in the present invention the effective dose of each composition comprising the compound (A) and the compound (B) is around the lowest limit or below the lowest limit of the effective dose of the compound (A) or the compound (B) when administered alone.

Furthermore, the present invention provides methods for the prophylaxis and/or treatment of hypertension or diseases caused by hypertension, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of hypertension, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of heart diseases, comprising any process of administration of effective doses

of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of angina pectoris, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of myocardial infarction, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of arrhythmia, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis of sudden death, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of heart failure, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of cardiac hypertrophy, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of renal diseases, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of diabetic nephropathy, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of glomerulonephritis, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of nephrosclerosis, comprising any process of administration of effective doses of said

compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of cerebrovascular diseases, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; methods for the prophylaxis or treatment of cerebral infarction, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans; and/or methods for the prophylaxis or treatment of cerebral haemorrhage, comprising any process of administration of effective doses of said compound (A) and said compound (B) to mammals including humans.

[Brief description of the drawings]

Fig. 1 indicates the results for the inhibition of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells by a calcium channel blocker, azelnidipine, at a dose range of 0.1 to 1.0 mg/kg/day.

Fig. 2 shows the results for inhibition of neointima formation in blood vessels by a calcium channel blocker, azelnidipine, at a dose range of 0.1 to 1.0 mg/kg/day.

Fig. 3 represents the results for inhibition of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells by an angiotensin II receptor antagonist, olmesartan, at a dose range of 0.5 to 3.0 mg/kg/day.

Fig. 4 indicates the results for inhibition of neointima formation in blood vessels by an angiotensin II receptor antagonist, olmesartan, at a dose range of 0.5 to 3.0 mg/kg/day.

Fig. 5 shows the results for inhibition of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells by simultaneous administration of azelnidipine and olmesartan at doses of 0.1

mg/kg/day and 0.5 mg/kg/day, respectively (at which doses they did not elicit any significant effects by each of these drugs alone).

Fig. 6 represents the results for inhibition of neointima formation in blood vessels by simultaneous administration of azelnidipine and olmesartan at doses of 0.1 mg/kg/day and 0.5 mg/kg/day, respectively (at which doses they did not elicit any significant effects by each of these drugs alone).

Fig. 7 indicates the results for inhibition of potentiation of DNA synthesis in cultured rat vascular smooth muscle cells following stimulation of angiotensin II receptors by azelnidipine in a concentration-dependent manner.

Fig. 8 shows the results for significant inhibition of DNA synthesis in cultured vascular smooth muscle cells by co-administration of azelnidipine and olmesartan at low concentrations, at which concentrations they did not elicit any significant effects by each of these drugs alone.

[Best mode for carrying out the invention]

The medicaments of the present invention are characterized by containing (A) an angiotensin II receptor antagonist selected from the group consisting of a compound having the formula (I) described above, pharmacologically acceptable esters thereof and pharmacologically acceptable salts thereof; and (B) a calcium channel blocker selected from the group consisting of 1,4-dihydropyridine derivatives and pharmacologically acceptable salts thereof as active ingredients.

The compound having the formula (I) described above, [4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]imidazol-5-carboxylic acid] is a known compound, and for example, it is easily obtained by

methods disclosed in Japanese Patent Publication (Kokai) Number Hei 5-78328 (USP 5,616,599 Specification), and the like. The pharmacologically acceptable salts of the compound having the formula (I) described above are not specifically restricted and these salts can be selected by a person with an ordinary skill in the art. As pharmacologically acceptable salts of the compound having the formula (I) described above, such salts are, for example, an alkaline metal salt such as sodium salt, potassium salt or lithium salt; an alkaline earth metal salt such as calcium salt or magnesium salt; a metal salt such as aluminium salt, iron salt, zinc salt, copper salt, nickel salt or cobalt salt; an amine salt such as an ammonium salt, t-octylamine salt, dibenzylamine salt, morpholine salt, glucosamine salt, phenylglycine alkyl ester salt, ethylenediamine salt, N-methylglucamine salt, guanidine salt, diethylamine salt, triethylamine salt, dicyclohexylamine salt, N,N'-dibenzylethylenediamine salt, chlorprocaine salt, procaine salt, diethanolamine salt, N-benzyl-phenethylamine salt, piperazine salt, tetramethylammonium salt or tris(hydroxymethyl)aminomethane salt, but not restricted to these salts. Preferably alkaline metal salts can be used, and particularly preferably the sodium salt can be used.

The pharmacologically acceptable esters of the compound having the formula (I) comprise the compound having the formula (I) of which a carboxyl moiety is esterified. The pharmacologically acceptable esters are not particularly restricted, and can be selected by a person with an ordinary skill in the art. In the case of said esters, it is preferable that such esters can be cleaved by a biological process such as hydrolysis *in vivo*. The group constituting the said esters (the group shown as R when the esters thereof are expressed as -COOR) can be, for example, a C₁-C₄ alkoxy C₁-C₄ alkyl group such as methoxyethyl, 1-ethoxyethyl, 1-methyl-1-methoxyethyl, 1-

(isopropoxy)ethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl or t-butoxymethyl; a C₁-C₄ alkoxy C₁-C₄ alkyl group such as 2-methoxyethoxymethyl; a C₆-C₁₀ aryloxy C₁-C₄ alkyl group such as phenoxymethyl; a halogenated C₁-C₄ alkoxy C₁-C₄ alkyl group such as 2,2,2-trichloroethoxymethyl or bis(2-chloroethoxy)methyl; a C₁-C₄ alkoxycarbonyl C₁-C₄ alkyl group such as methoxycarbonylmethyl; a cyano C₁-C₄ alkyl group such as cyanomethyl or 2-cyanoethyl; a C₁-C₄ alkylthiomethyl group such as methylthiomethyl or ethylthiomethyl; a C₆-C₁₀ arylthiomethyl group such as phenylthiomethyl or naphthylthiomethyl; a C₁-C₄ alkylsulfonyl C₁-C₄ lower alkyl group, which may be optionally substituted with a halogen atom(s) such as 2-methanesulfonylethyl or 2-trifluoromethanesulfonylethyl; a C₆-C₁₀ arylsulfonyl C₁-C₄ alkyl group such as 2-benzenesulfonylethyl or 2-toluenesulfonylethyl; a C₁-C₇ aliphatic acyloxy C₁-C₄ alkyl group such as formyloxymethyl, acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl, valeryloxymethyl, isovaleryloxymethyl, hexanoyloxymethyl, 1-formyloxyethyl, 1-acetoxyethyl, 1-propionyloxyethyl, 1-butyryloxyethyl, 1-pivaloyloxyethyl, 1-valeryloxyethyl, 1-isovaleryloxyethyl, 1-hexanoyloxyethyl, 2-formyloxyethyl, 2-acetoxyethyl, 2-propionyloxyethyl, 2-butyryloxyethyl, 2-pivaloyloxyethyl, 2-valeryloxyethyl, 2-isovaleryloxyethyl, 2-hexanoyloxyethyl, 1-formyloxypropyl, 1-acetoxypentyl, 1-propionyloxypropyl, 1-butyryloxypropyl, 1-pivaloyloxypropyl, 1-valeryloxypropyl, 1-isovaleryloxypropyl, 1-hexanoyloxypropyl, 1-acetoxybutyl, 1-propionyloxybutyl, 1-butyryloxybutyl, 1-pivaloyloxybutyl, 1-acetoxypentyl, 1-propionyloxypentyl, 1-butyryloxypentyl, 1-pivaloyloxypentyl or 1-pivaloyloxyhexyl; a C₅-C₆ cycloalkylcarbonyloxy C₁-C₄ alkyl group such as cyclopentylcarbonyloxymethyl,

cyclohexylcarbonyloxymethyl, 1-cyclopentylcarbonyloxyethyl, 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl, 1-cyclopentylcarbonyloxypropyl, 1-cyclohexylcarbonyloxypropyl, 1-cyclopentylcarbonyloxybutyl or 1-cyclohexylcarbonyloxybutyl; a C₆-C₁₀ arylcarbonyloxy C₁-C₄ alkyl group such as benzoyloxymethyl; a C₁-C₆ alkoxy carbonyloxy C₁-C₄ alkyl group such as methoxycarbonyloxymethyl, 1-(methoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(methoxycarbonyloxy)propyl, 1-(methoxycarbonyloxy)butyl, 1-(methoxycarbonyloxy)pentyl, 1-(methoxycarbonyloxy)hexyl, ethoxycarbonyloxymethyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)propyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)butyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)pentyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)hexyl, propoxycarbonyloxymethyl, 1-(propoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(propoxycarbonyloxy)propyl, 1-(propoxycarbonyloxy)butyl, isopropoxycarbonyloxymethyl, 1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(isopropoxycarbonyloxy)butyl, butoxycarbonyloxymethyl, 1-(butoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(butoxycarbonyloxy)propyl, 1-(butoxycarbonyloxy)butyl, isobutoxycarbonyloxymethyl, 1-(isobutoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(isobutoxycarbonyloxy)propyl, 1-(isobutoxycarbonyloxy)butyl, t-butoxycarbonyloxymethyl, 1-(t-butoxycarbonyloxy)ethyl, pentyloxycarbonyloxymethyl, 1-(pentyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(pentyloxycarbonyloxy)propyl, hexyloxycarbonyloxymethyl, 1-(hexyloxycarbonyloxy)ethyl or 1-(hexyloxycarbonyloxy)propyl; a C₅-C₆ cycloalkyloxycarbonyloxy C₁-C₄ alkyl group such as cyclopentyloxycarbonyloxymethyl, 1-(cyclopentyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(cyclopentyloxycarbonyloxy)propyl, 1-(cyclopentyloxycarbonyloxy)butyl,

cyclohexyloxycarbonyloxymethyl, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)propyl or 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)butyl; a [5-(C₁-C₄ alkyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl group such as (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-isopropyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl or (5-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl; a [5-(phenyl, which may be optionally substituted with a C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy or halogen atom(s))-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl group such as (5-phenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, [5-(4-methylphenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl or [5-(4-chlorophenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl; or a phthalidyl group, which may be optionally substituted with a C₁-C₄ alkyl or C₁-C₄ alkoxy group(s), such as phthalidyl, dimethylphthalidyl or dimethoxyphthalidyl, and is preferably a pivaloyloxymethyl group, phthalidyl group or (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl group, and more preferably a (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl group.

In the case that the esters of the compound of formula (I) described above form pharmacologically acceptable salts, the pharmacologically acceptable salts can be selected by a person with an ordinary skill in the art, and are not particularly restricted. Such salts can be, for example, a hydrohalogenic acid salt such as a hydrofluoride, hydrochloride, hydrobromide or hydroiodide; a nitrate; a perchlorate; a sulfate; a phosphate; a C₁-C₄ alkanesulfonic acid salt, which may be optionally substituted with a halogen atom(s) such as a methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate or ethanesulfonate; a C₆-C₁₀ arylsulfonic acid salt, which may be optionally substituted with a C₁-C₄ alkyl group(s), such as a benzenesulfonate or p-toluenesulfonate; a C₁-C₆

aliphatic acid salt such as an acetate, malate, fumarate, succinate, citrate, tartrate, oxalate or maleate; or an amino acid salt such as a glycine salt, lysine salt, arginine salt, ornithine salt, glutamic acid salt or aspartic acid salt, and is preferably a hydrochloride, nitrate, sulfate or phosphate, and is particularly preferably a hydrochloride.

The angiotensin II receptor antagonist, which is used as the compound (A), is preferably the compound having the formula (I) described above or a pharmacologically acceptable ester thereof, more preferably a pharmacologically acceptable ester of said compound having the formula (I), and further more preferably a pivaloyloxymethyl ester, phthalidyl ester or (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl ester of the compound having the formula (I). Most preferably, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]imidazol-5-carboxylate can be used.

As the compound selected from the group consisting of a compound having the formula (I) described above, pharmacologically acceptable esters thereof and pharmacologically acceptable salts thereof, their hydrates or solvates can also be used. In the case that the pharmacologically acceptable esters of the compound having the formula (I) are used, some esterified compounds may have one or more asymmetric carbons, but optical isomers purified based on the said asymmetric carbons or stereoisomers such as diastereoisomers or any mixtures of these stereoisomers or racemates can also be used as the compound (A).

A calcium channel blocker including 1,4-dihydropyridine derivatives, which is used as the compound (B), is a calcium channel blocker characterized by having the 1,4-dihydropyridine moiety or chemically equivalent structural moiety to the 1,4-dihydropyridine moiety in the molecule. Many medicaments are proposed as calcium

channel blockers including the 1,4-dihydropyridine derivatives and are actually used clinically, and a person with an ordinary skill in the art can select any suitable compounds exerting the effects of the present invention. As 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers, for example, azelnidipine, amlodipine, benidipine, nitrendipine, manidipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, cilnidipine, lercanidipine, niguldipine, nimodipine, aranidipine, efonidipine, barnidipine, felodipine, or nilvadipine can be used, but the scope of the present invention should not be limited to these calcium channel blockers exemplified. In addition, azelnidipine can be easily manufactured according to the methods disclosed in Japanese Patent Publication (Kokai) Number Sho 63-253082 (USP 4,772,596 Specification) and the like. Furthermore, amlodipine can be easily manufactured according to the methods disclosed in USP 4,572,909 Specification or USP 4,879,303 Specification.

Since the pharmacologically acceptable salts of 1,4-dihydropyridine derivatives are not specifically restricted, any salts thereof can be selected by a person with an ordinary skill in the art. The pharmacologically acceptable salts can be acid addition salts or base addition salts. These salts can be, for example, an alkaline metal salt such as a sodium salt, potassium salt or lithium salt; an alkaline earth metal salt such as a calcium salt or magnesium salt; a metal salt such as an aluminum salt, iron salt, zinc salt, copper salt, nickel salt or cobalt salt; or a base addition salt, for example, an amine salt such as an ammonium salt, t-octylamine salt, dibenzylamine salt, morpholine salt, glucosamine salt, phenylglycine alkyl ester salt, ethylenediamine salt, N-methylglucamine salt, guanidine salt, diethylamine salt, triethylamine salt, dicyclohexylamine salt, N,N'-dibenzylethylenediamine salt, chlorprocaine salt, procaine salt, diethanolamine salt, N-benzylphenethylamine salt, piperazine salt, tetramethylammonium salt or

tris(hydroxymethyl)aminomethane salt; or an acid addition salt, for example, a hydrohalide such as a hydrofluoride, hydrochloride, hydrobromide or hydroiodide; a nitrate; a perchlorate; a sulfate; a phosphate; a C₁-C₄ alkanesulfonate, which may be optionally substituted with a halogen atom(s) such as a methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate or ethanesulfonate; a C₆-C₁₀ arylsulfonate, which may be optionally substituted with a C₁-C₄ alkyl group(s) such as a benzenesulfonate or p-toluenesulfonate; a C₁-C₆ aliphatic acid salt such as an acetate, malate, fumarate, succinate, citrate, tartrate, oxalate or maleate; or an amino acid salt such as a glycine salt, lysine salt, arginine salt, ornithine salt, glutamic acid salt or aspartic acid salt, but the scope of the present invention should not be restricted to these salts described above.

As a calcium channel blocker including 1,4-dihydropyridine derivatives, hydrates or solvates of the compounds described above and pharmacologically acceptable salts thereof can be used. In addition, some calcium channel blockers including 1,4-dihydropyridine derivatives contain one or more asymmetric carbons in their molecules. In these cases, optical isomers purified based on the asymmetric carbons or stereoisomers such as diastereoisomers, or any mixtures of stereoisomers, or racemates can also be used as the compound (B). As the compound (B), (±)-2-amino-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid 3-(1-diphenylmethylazetidin-3-yl) ester 5-isopropyl ester, (R)-2-amino-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid 3-(1-diphenylmethylazetidin-3-yl) ester 5-isopropyl ester, amlodipine besylate, or amlodipine maleate is preferred.

As concretely shown in the Test Examples of the present specification, the medicament of the present invention consisting of the compound (A) and the compound (B) works synergistically and inhibits neointima formation of blood vessels and

proliferation of vascular smooth muscle cells and, as a result, inhibits vascular remodeling. Based on the actions described above, the medicaments of the present invention can be used for the prophylaxis of restenosis following percutaneous coronary intervention in addition to the prophylaxis and/or treatment of arteriosclerosis.

The medicament of the present invention is characterized by exerting excellent inhibitory effects on neointima formation of blood vessels and proliferation of vascular smooth muscle cells due to combined administration of the compound (A) and the compound (B) at their lowest limit doses or lower than their lowest limit doses of each composition administered alone. Particularly, it is preferable to co-administer the compound (A) and the compound (B) at low doses at which no effects are elicited on administration of each composition alone.

As concretely shown in Test Examples of the present specification, the medicament of the present invention lowers blood pressure more effectively by synergistic action of the compound (A) and the compound (B). Based on these actions described above, the medicament of the present invention can be used for the prophylaxis and/or treatment of hypertension, heart diseases (angina pectoris, myocardial infarction, arrhythmia (including sudden death), cardiac failure, cardiac hypertrophy and the like), renal diseases (diabetic nephropathy, glomerulonephritis, nephrosclerosis and the like) or cerebrovascular disorders (cerebral infarction, cerebral hemorrhage and the like), and preferably for the treatment. The medicament of the present invention comprising an angiotensin II receptor antagonist and a calcium channel blocker exerts more excellent effects by combined administration of an angiotensin II receptor antagonist and a calcium channel blocker than either one of these agents administered alone.

The medicament of the present invention may be prepared as a pharmaceutical

composition (so-called as a mode of "combination drug") comprising the compound (A) and the compound (B) as the active ingredients. For example, each active ingredient may be mixed together and may be prepared as a physically single formulation. In addition, the compound (A) and the compound (B) may be prepared separately as an independent formulation and can be provided as a medicament containing a combination of each mode of formulation. The latter medicament can be used as a medicament to administer the compound (A) and the compound (B) at the same time or separately at certain intervals.

Administration of the compound (A) and the compound (B) "at the same time" described in the present specification includes administration of the compound (A) and the compound (B) roughly at the same time and not just restricted to exactly the same time. There is no restriction of the dosage form for administration at the same time; for example, it is included that either one of the compositions is orally administered and the other composition is non-orally administered. Nevertheless, it is favourable to prepare the invention as a single pharmaceutical composition and to take the both compositions simultaneously.

Independent administration of the compound (A) and the compound (B) "at certain intervals" described in the present specification means that the compound (A) and the compound (B) described in the present invention are to be taken independently at different times. The mode of administration for separate administration at certain intervals has no restriction. For instance, it includes that first an angiotensin II receptor antagonist is administered, and then after a certain interval, a calcium channel blocker is administered, or first a calcium channel blocker is administered, and then after a certain

interval, an angiotensin II receptor antagonist is administered, but the dosage form has no restriction.

The present medicament is manufactured by previously known methods in a suitable dosage form, such as tablets, capsules, granules, powders or syrups for oral administration, or injections or suppositories for parenteral administration, by using pharmacologically acceptable and suitable additive agents such as excipients, lubricants, binders, disintegrants, demulsifiers, stabilizers, flavours, diluents, and the like, if necessary, in addition to the compound (A) and the compound (B), which are the active ingredients, and can be administered. Since the compound (A) and the compound (B) containing in the medicament of the present invention are compounds to be orally administered in general, the medicament of the present invention is favourable to be orally administered.

As "excipients", for instance, organic excipients including sugar derivatives such as lactose, sucrose, glucose, mannitol or sorbitol; starch derivatives such as corn starch, potato starch, α -starch or dextrin; cellulose derivatives such as crystalline cellulose; gum arabic; dextran; or pullulan; and inorganic excipients including silicate derivatives such as light anhydrous silicic acid, synthetic aluminium silicate, calcium silicate or magnesium aluminometasilicate; phosphates such as calcium hydrogenphosphate; carbonates such as calcium carbonate; or sulfates such as calcium sulfate can be listed.

As "lubricants", for instance, stearic acid; metal salts of stearic acid such as calcium stearate and magnesium stearate; talc; colloidal silica; waxes such as beeswax and spermaceti; boric acid; adipic acid; sulfates such as sodium sulfate; glycol; fumaric acid; sodium benzoate; DL-leucine; laurylsulfates such as sodium lauryl sulfate or

magnesium lauryl sulfate; silicates such as silicic anhydride and silicic hydrate; or the starch derivatives described above can be listed.

As "binders", for instance, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, macrogol, or similar excipients to those described above can be listed.

As "disintegrants", for instance, cellulose derivatives such as low-substituted hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose, calcium carboxymethylcellulose or internally crosslinked sodium carboxymethylcellulose; and chemically modified starch/cellulose derivatives such as carboxymethylstarch or sodium carboxymethylstarch can be listed.

As "demulsifiers", for instance, colloidal clay such as bentonite or veegum; metal hydroxides such as magnesium hydroxide or aluminium hydroxide; anionic surfactants such as sodium lauryl sulfate or calcium stearate; cationic surfactants such as benzalkonium chloride; or nonionic surfactants such as polyoxyethylenealkylether, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester or sucrose esters of fatty acids can be listed.

As "stabilizers", for instance, p-hydroxybenzoate esters such as methylparaben or propylparaben; alcohols such as chlorobutanol, benzyl alcohol or phenylethyl alcohol; benzalkonium chloride; phenols such as phenol or cresol; thimerosal; dehydroacetic acid; or sorbic acid can be listed.

As "flavours", for instance, sweeteners such as saccharin sodium or aspartame; acidifiers such as citric acid, malic acid or tartaric acid; or flavours such as menthol, lemon or orange can be listed.

As "diluents", conventionally used diluents, for instance, lactose, mannitol, glucose, sucrose, calcium sulfate, calcium phosphate, hydroxypropylcellulose, microcrystalline

cellulose, water, ethanol, polyethyleneglycol, propyleneglycol, glycerol, starch, polyvinylpyrrolidone, magnesium aluminometasilicate or a mixture of these compounds can be listed.

Doses of an angiotensin II receptor antagonist and a calcium channel blocker, which are active ingredients, and their dosing ratio can be selected in a suitable manner depending on various factors such as the drugs' activities and symptoms, age and body weight of the patients. Although the dosage varies depending on symptoms, age and the like, in the case of oral administration, 0.1 mg (preferably 0.5 mg) as a lower limit and 1000 mg (preferably 500 mg) as an upper limit per one time for a human adult and one to six times per day depending on the symptoms of the patients can be administered, at the same time or separately at certain intervals. In the case of parenteral administration, 0.01 mg (preferably 0.05 mg) as a lower limit and 100 mg (preferably 50 mg) as an upper limit per one time for a human adult and one to six times per day depending on the symptoms of the patients, at the same time or separately at certain intervals, can be administered. For instance, the dosing ratio of the compound (A) and the compound (B) can range from 1:10000 to 10000:1 in weight ratios, preferably it can be in the range of 1:1000 to 1000:1, and more preferably it can be in the range of 1:100 to 100:1.

When the medicament of the present invention is used for the prophylaxis and/or treatment of arteriosclerosis, it is desirable, in general, that the blood concentration of the compound (A) and the compound (B) after administration is properly adjusted so as to be around the lowest limit or below the lowest limit of the compound (A) or the compound (B) when administered alone.

When the medicament of the present invention is used for the prophylaxis and/or treatment of hypertension, the dosage of angiotensin II receptor antagonist can be

prescribed at lower doses than the dosage of the angiotensin II receptor antagonist when the angiotensin II receptor antagonist is used alone as a hypotensive agent, which is its original use, and the dosage of the angiotensin II receptor antagonist can be enormously reduced, because excellent antihypertensive action can be achieved by combined administration of an angiotensin II receptor antagonist with a calcium channel blocker.

[Examples]

The present invention will be hereinafter described in more detail by way of the Examples and Test Examples described below, but the scope of the present invention should not be limited to these examples. In the Test Examples, "olmesartan medoxomil" is simply called "olmesartan".

Test Example 1: Inhibitory effects against arteriosclerosis

(A) Materials and Methods

(1) Cuff-induced vascular injury model

C57BL/6 mice aged 10 weeks were used. In a part of this study, AT1a receptor gene knock out (AT1aKO) mice were also used. Inflammatory vascular damage was induced in mice by loosely placing a polyethylene tube which was cut longitudinally to open the tube, around the femoral artery of mice. In the damaged artery, the following observations were determined. The usefulness of this model of vascular damage to analyze vascular remodeling has been previously reported (Physiol. Genomics., 2, pp. 13 - 30, 2000; Circulation, 104, pp. 2716 - 2721, 2001; Circulation, 106, pp. 847 - 853, 2002).

(2) Neointima formation in the blood vessels and DNA synthesis

A paraffin-embedded section of the damaged artery was prepared 14 days after cuff placement, Elastica van Gieson staining was carried out, and the cross-sectional area of the neointima and tunica media of the blood vessels was determined by image analysis software. For quantification of DNA synthesis, bromodeoxyuridine (BrdU) was injected into the mice 7 days after cuff placement and BrdU index calculated from incorporation into the nuclei of the cells was calculated.

(3) Olmesartan, an AT1 receptor blocker, was intraperitoneally injected into wild-type mice by osmotic minipump, and the dose-dependency of olmesartan was investigated as described in (2). Oral administration of azelnidipine to the wild-type mice was started after cuff placement, and dose-dependency of azelnidipine was investigated as described in (2).

(4) Both olmesartan and azelnidipine were simultaneously administered to wild-type mice, and the effects of co-administration of olmesartan and azelnidipine were compared with those of administration of either olmesartan or azelnidipine alone as described in (2). Effects of olmesartan and azelnidipine were investigated at effective doses of either olmesartan or azelnidipine alone and at insufficient doses to elicit significant effects by either olmesartan or azelnidipine alone, so as to determine synergistic effects of these two agents.

(5) By using cultured rat vascular smooth muscle cells, the effects of co-treatment of olmesartan and azelnidipine on facilitation of DNA synthesis following stimulation by angiotensin II (determined by incorporation of [3 H]thymidine) were investigated.

(B) Results

(1) In the cuff-induced vascular damage model of wild-type mice, DNA synthesis of

vascular smooth muscle cells was increased and neointima formation in the blood vessels was potentiated. These changes were inhibited by azelnidipine in a dose-dependent manner at a dose range of 0.1 to 1.0 mg/kg/day, without any effects on blood pressure (Fig. 1 and Fig. 2). In addition, olmesartan exhibited similar inhibitory effects in a dose-dependent manner at a dose range of 0.5 to 3.0 mg/kg/day, without any effects on blood pressure (Fig. 3 and Fig. 4). When 0.1 mg/kg/day of azelnidipine and 0.5 mg/kg/day of olmesartan (both of these drugs did not elicit any significant effects at these doses) were administered at the same time, the increase in DNA synthesis of vascular smooth muscle cells and potentiation of neointima formation in the blood vessels were significantly suppressed (Fig. 5 and Fig. 6). From these results, it was clearly demonstrated *in vivo* that co-administration of azelnidipine and olmesartan works synergistically, inhibits proliferation of the vascular smooth muscle cells and improves vascular remodeling.

(2) The synergistic action of azelnidipine and olmesartan described above was investigated in an *in vitro* study. As shown in Fig. 7, facilitation of DNA synthesis in cultured rat vascular smooth muscle cells following stimulation by angiotensin II was suppressed by administration of azelnidipine in a concentration-dependent manner. When low doses of azelnidipine and olmesartan insufficient to elicit any effects alone were co-administered, DNA synthesis of cultured rat vascular smooth muscle cells was significantly suppressed (Fig. 8).

Test Example 2: Antihypertensive activity

Surgical operations were carried out in 56 spontaneously hypertensive rats (SHRs, SPF grade, Breeder: Hoshino Laboratory Animals) aged 20 weeks to implant

transmitters for recording their blood pressures. After recovery from the surgical operations, their blood pressure was monitored starting at 24 weeks of age. 0.5% carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na) solution (2 ml/kg) was orally administered for 7 successive days (once daily) by a dosing cannula. The animals were divided into 7 groups (8 rats per group) with homogenous blood pressure in each group based on their blood pressure determined on the 5th and 6th days from initiation of blood pressure monitoring (the constitution of each group is illustrated in Table 1). Then either 0.5% CMC-Na solution (2 ml/kg: control group) or test drug solution (2 ml/kg) in which the test substance was suspended in 0.5% CMC-Na solution was administered from 25 weeks of age for 14 successive days (once daily) and changes in blood pressure were observed. Changes in the blood pressure of group 6 and group 7 are shown in Table 2. (Values in the tables represent mean $\pm$ S.D.) Excellent antihypertensive effects were observed in animals in the group co-administered olmesartan plus azelnidipine.

Table 1.

Group 1	Control group (0.5% CMC-Na solution)
Group 2	Olmesartan medoxomil (0.2 mg/kg)
Group 3	Olmesartan medoxomil (1.0 mg/kg)
Group 4	Azelnidipine (2.0 mg/kg)
Group 5	Azelnidipine (5.0 mg/kg)
Group 6	Olmesartan medoxomil (0.2 mg/kg) + azelnidipine (2.0 mg/kg)
Group 7	Olmesartan medoxomil (1.0 mg/kg) + azelnidipine (5.0 mg/kg)

Table 2

Test Substance	n	Blood Pressure (mmHg)			
		1st Day	2nd Day	5th Day	13th Day
Control Group	8	169.2 ± 23.8	167.0 ± 20.6	170.4 ± 21.1	173.0 ± 21.2
Group 6	8	150.3 ± 11.7	144.5 ± 9.8	147.2 ± 10.1	145.9 ± 8.8
Group 7	8	124.2 ± 13.2	122.3 ± 8.4	127.8 ± 9.0	125.9 ± 10.0

Test Example 3: Antihypertensive Effects

Male apolipoprotein E (ApoE) knock out mice aged 12 weeks were divided into 4 groups (15 mice per group) as following: control group (0.5% carboxymethylcellulose (CMC) solution administered group), olmesartan medoxomil (3 mg/kg) administered group, azelnidipine (3 mg/kg) administered group, and olmesartan medoxomil (3 mg/kg) plus azelnidipine (3 mg/kg) administered group. Either test substance or vehicle (0.5% CMC solution) was orally administered to animals for 24 successive weeks. A high fatty diet (containing 0.15% cholesterol and 15% unsalted butter) was given to all mice in all groups following the start of test agent administration (12 weeks of age). The systolic blood pressure of all mice was measured by a non-preheating type blood pressure monitor (BP MONITOR FOR RATS & MICE, Model MK-2000, Muromachi Kikai Co., Ltd.) at 21 – 24 hr after drug administration in the 23rd week. The results are shown in Table 3 (values in the table indicate mean ± S.E.).

Table 3

Administration Group	Systolic blood pressures (mmHg)
Control group	129 ± 3
Olmesartan medoxomil administered group	121 ± 4
Azelnidipine administered group	127 ± 4
Olmesartan medoxomil and azelnidipine co-administered group	112 ± 3

As the results show above, remarkable hypotensive effects ($p = 0.0063$; Dunnett's multiple comparison test) were observed in the olmesartan medoxomil and azelnidipine co-administered group, at which doses either agent alone did not elicit any significant effects, and the effects elicited by co-administration of olmesartan medoxomil and azelnidipine were synergistic ($p = 0.0065$; two-way analysis of variance).

(Preparation example)

Tablets (Combination Drug)

Olmesartan medoxomil	10.0	mg
Azelnidipine	10.0	mg
Lactose	278.0	mg
Corn Starch	50.0	mg
Magnesium stearate	2.0	mg

The powders of above prescription are mixed and tableted with a tableting machine to prepare a tablet comprising 350 mg of the composition. The tablets can be sugar coated, when it is necessary.

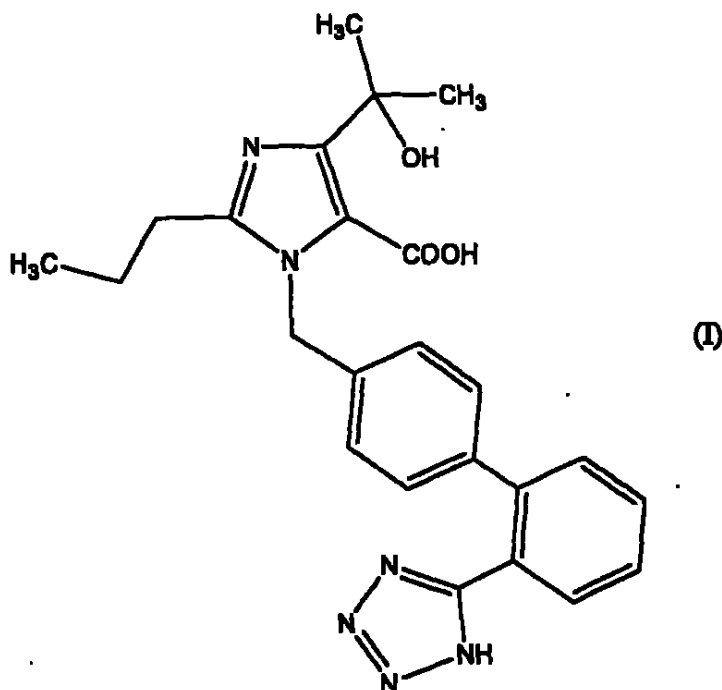
[Industrial applicability]

The medicament of the present invention is useful as a prophylactic and/or therapeutic agent against arteriosclerosis and hypertension.

CLAIMS

1. A medicament for the prevention and/or treatment of arteriosclerosis comprising the following composition;

(A) an angiotensin II receptor antagonist selected from the group consisting of a compound having a general formula (I), pharmacologically acceptable esters thereof and pharmacologically acceptable salts thereof; and



(B) a calcium channel blocker selected from the group consisting of 1,4-dihydropyridine derivatives and pharmacologically acceptable salts thereof as active ingredients.

2. A medicament for the inhibition of proliferation of vascular smooth muscle cells comprising the compound (A) and the compound (B) according to claim 1 as active ingredients.
3. A medicament for the inhibition of neointima formation of the blood vessels

comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.

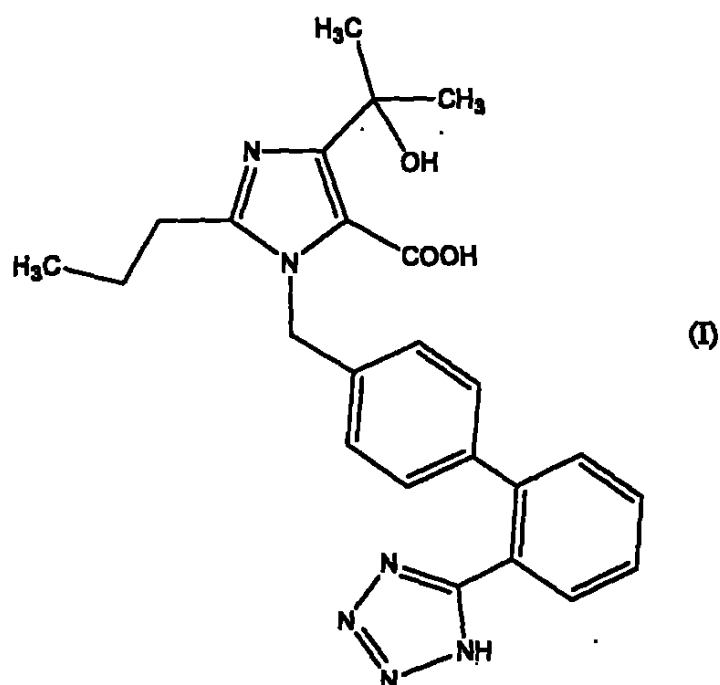
4. A medicament for the inhibition of vascular remodeling comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
5. A medicament for the prevention of restenosis following percutaneous coronary intervention comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
6. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of hypertension or diseases caused by hypertension comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients, wherein the medicament is suitable for administration of the compound (A) and the compound (B) at the same time or separately at certain intervals.
7. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of hypertension comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
8. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of heart diseases comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
9. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of angina pectoris comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
10. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of myocardial infarction comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
11. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of arrhythmia comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.

12. A medicament for the prophylaxis of sudden death comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
13. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of heart failure comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
14. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of cardiac hypertrophy comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
15. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of renal diseases comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
16. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of diabetic nephropathy comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
17. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of glomerulonephritis comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
18. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of nephrosclerosis comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
19. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of cerebrovascular diseases comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
20. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of cerebral infarction comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.

21. A medicament for the prophylaxis and/or treatment of cerebral hemorrhage comprising the compound (A) and the compound (B) of claim 1 as active ingredients.
22. A medicament according to any one claims 1 to 21, wherein the medicament is a pharmaceutical composition comprising the compound (A) and the compound (B) as active ingredients.
23. A medicament according to any one claims 1 to 21, wherein the compound (A) and the compound (B) are administered at the same time or separately at certain intervals.
24. A medicament according to any one claims 1 to 21, wherein the angiotensin II receptor antagonist is (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]imidazol-5-carboxylate.
25. A medicament according to any one claims 1 to 21, wherein the calcium channel blocker is selected from the group consisting of azelnidipine, amlodipine, benidipine, nitrendipine, manidipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, cilnidipine, lercanidipine, niguldipine, nimodipine, aranidipine, efonidipine, barnidipine, felodipine, and nilvadipine.
26. A medicament according to any one claims 1 to 21, wherein the calcium channel blocker is azelnidipine.
27. A medicament according to any one claims 1 to 21, wherein the angiotensin II receptor antagonist is (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-imidazol-5-carboxylate and the calcium channel blocker is azelnidipine.

ABSTRACT

A medicament comprising the following composition: (A) an angiotensin II receptor antagonist selected from the group of a compound having a general formula (I), pharmacologically acceptable esters thereof and pharmacologically acceptable salts thereof (for example, olmesartan medoxomil and the like);



and (B) a calcium channel blocker selected from the group consisting of 1,4-dihydropyridine derivatives and pharmacologically acceptable salts thereof as active ingredients (for example, amlodipine and the like) for the prophylaxis and/or treatment of arteriosclerosis, hypertension, heart diseases, renal diseases or cerebrovascular diseases.

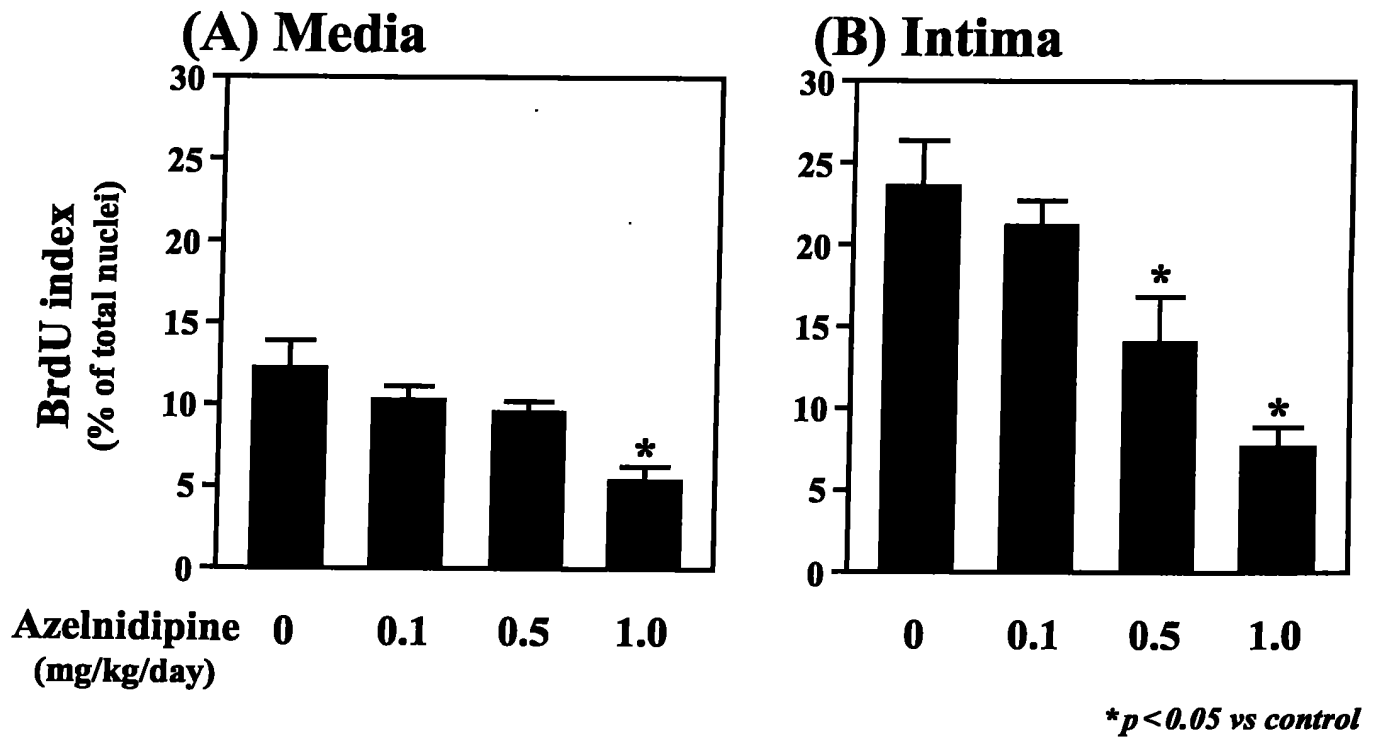
Fig. 1

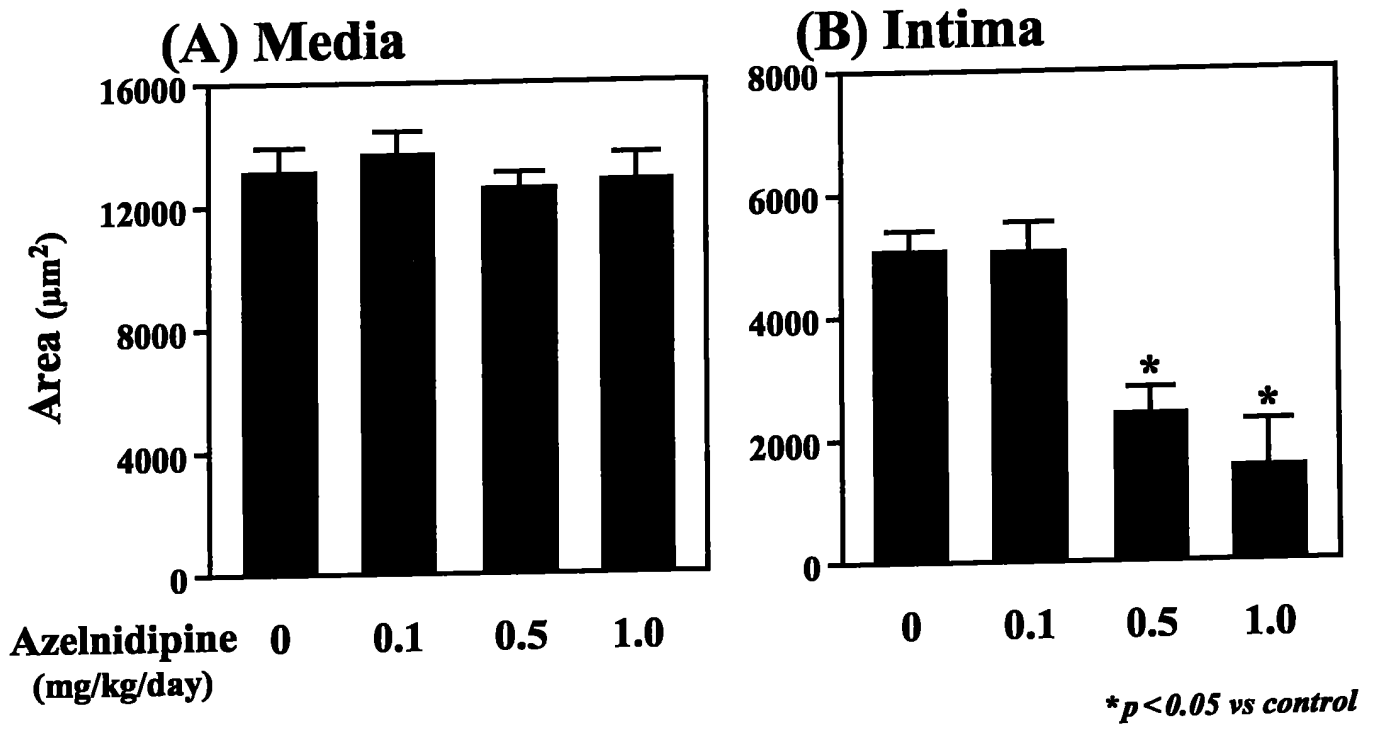
Fig. 2

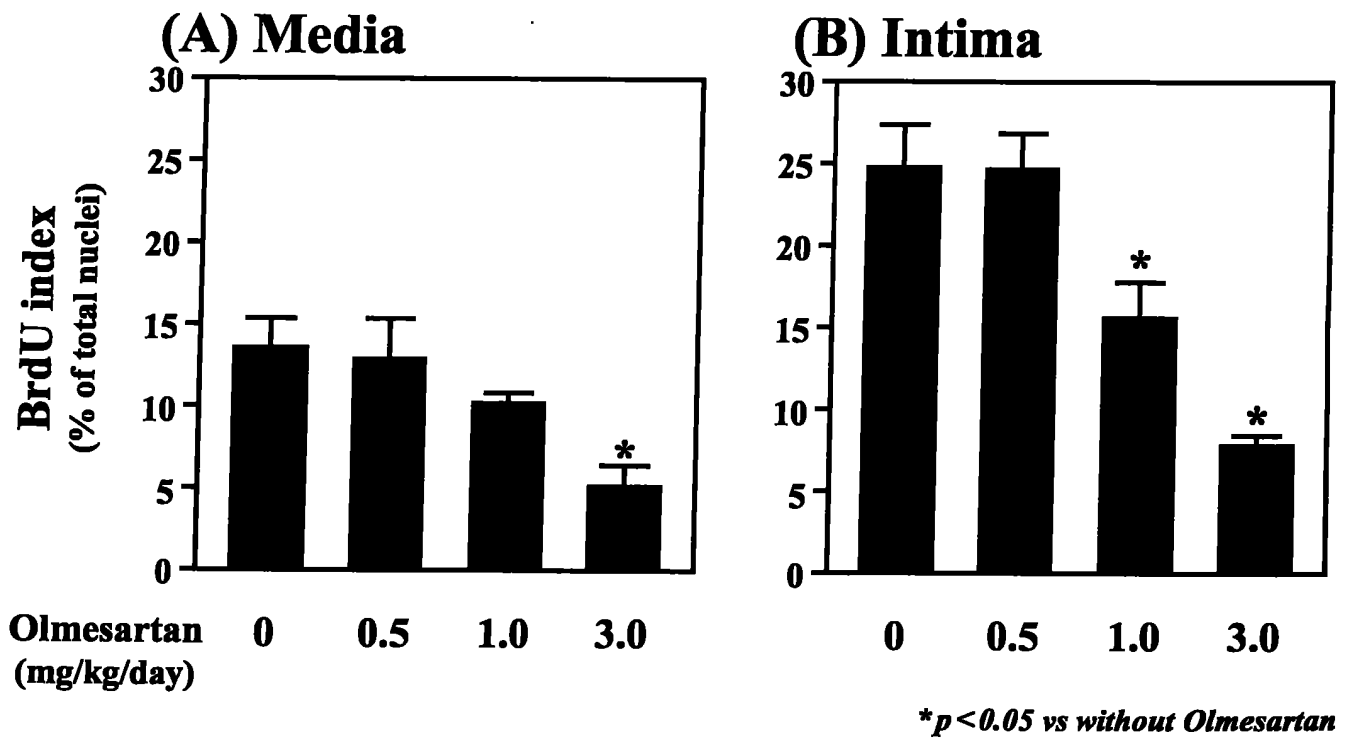
Fig. 3

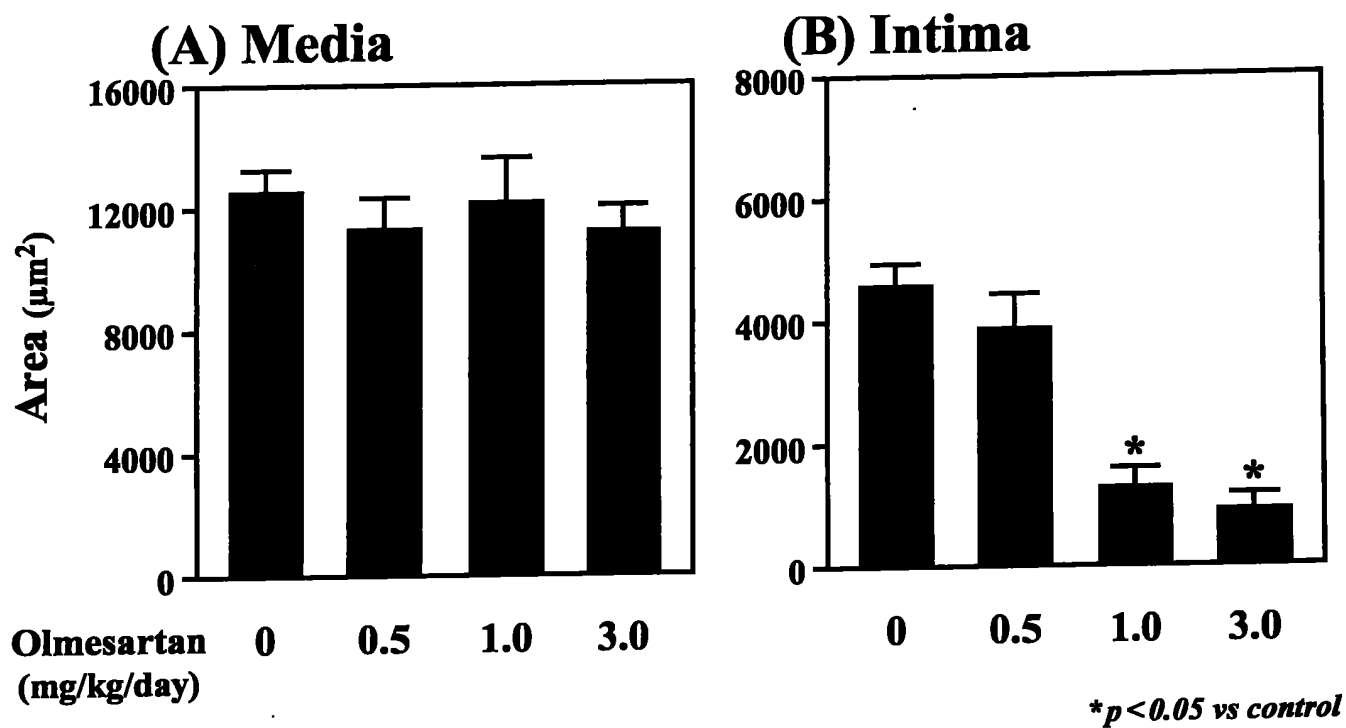
Fig. 4

Fig. 5

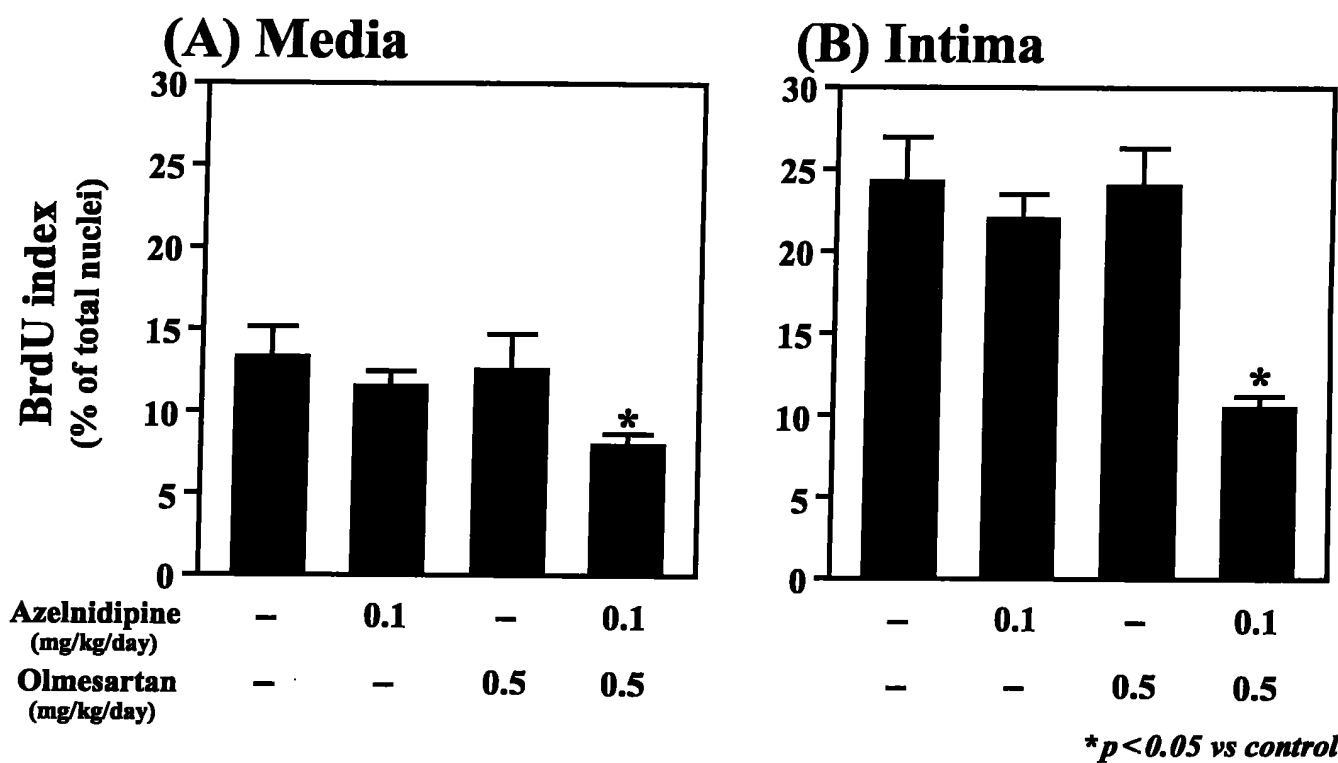


Fig. 6

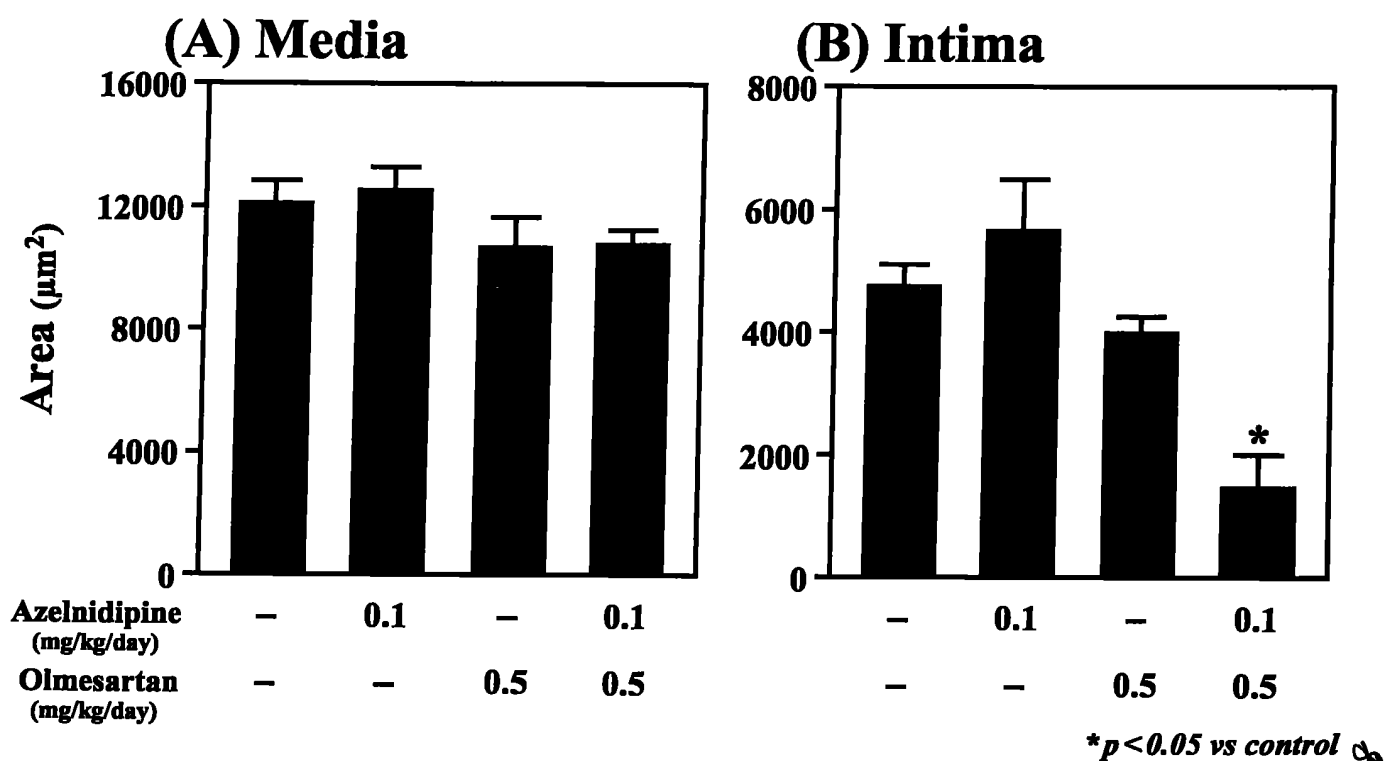
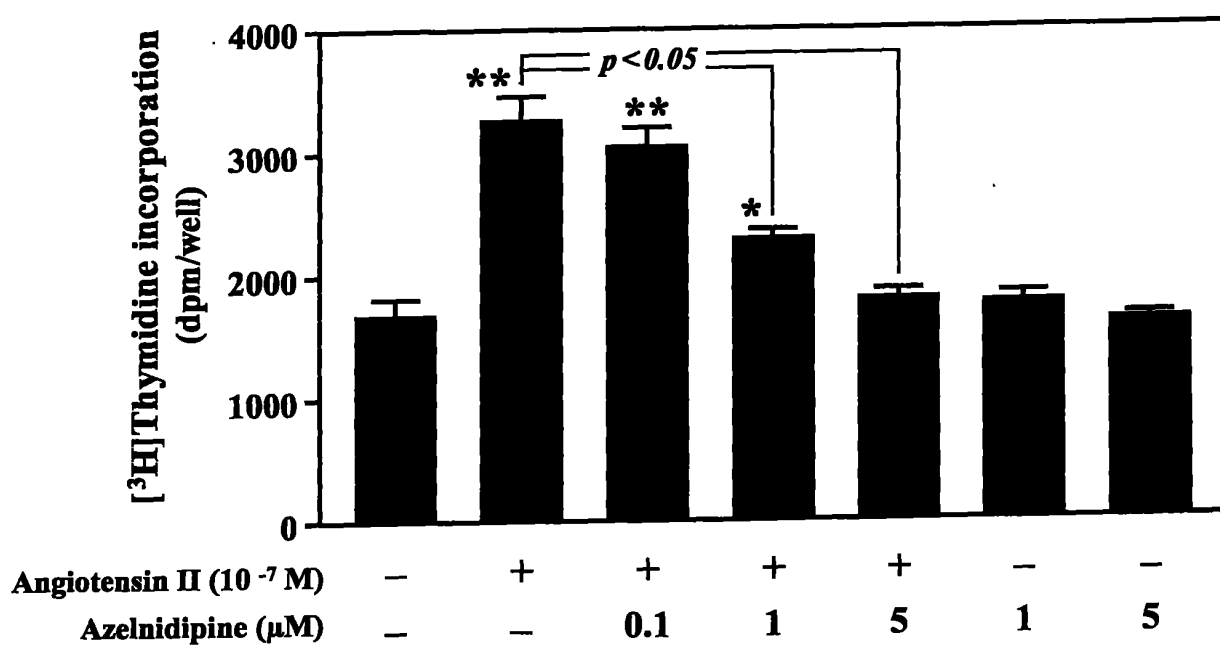
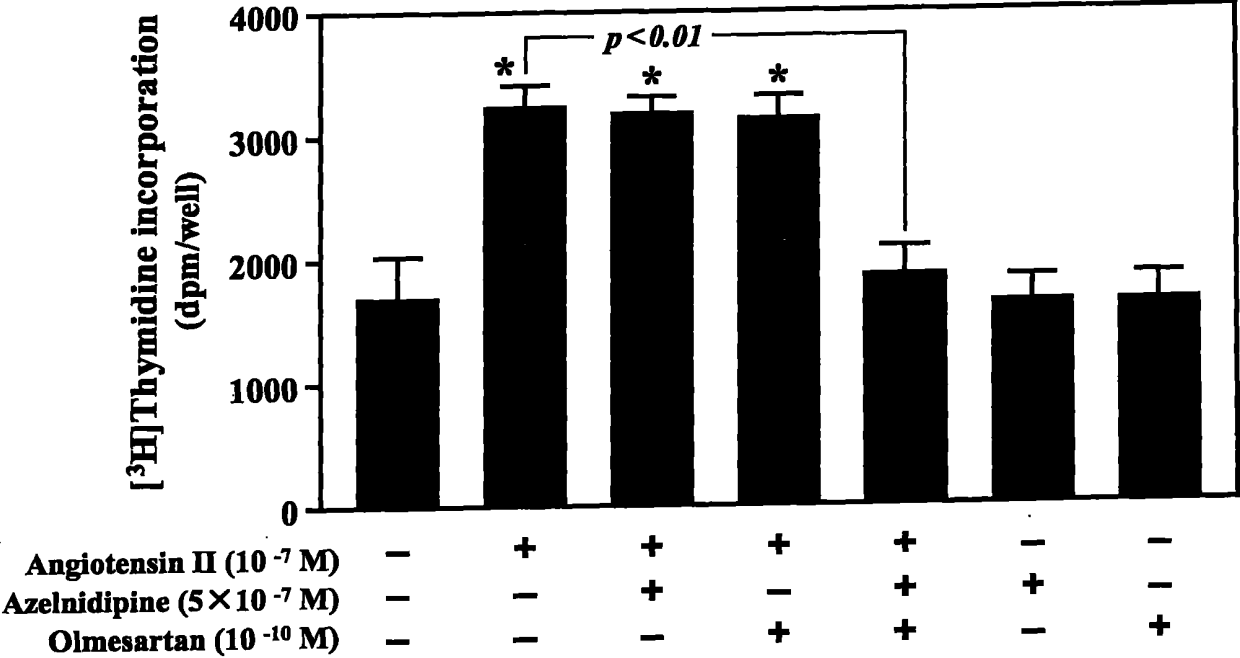


Fig. 7



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs Angiotensin II (-)

Fig. 8



* $p < 0.01$ vs Angiotensin II (-)

MEDICAMENT PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENT DE
ARTERIOSCLEROSIS E HIPERTENSION

CAMPO TECNICO

5

La presente invención se refiere a un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de arteriosclerosis. Además, la presente invención se refiere a un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento médico de enfermedades tales como hipertensión, enfermedades cardíacas (angina de pecho, infarto al miocardio, arritmia (incluyendo muerte repentina), insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca), enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis o nefroesclerosis) o enfermedades cerebrovasculares (infarto cerebral o hemorragia cerebral).

15

TECNICA ANTECEDENTE

Actualmente, los bloqueadores de los canales de calcio y los inhibidores del sistema de renina-angiotensina, se usan ampliamente clínicamente para la profilaxis y el tratamiento de hipertensión. Se usan varios tipos de bloqueadores de los canales de calcio, y entre ellos, derivados de 1,4-dihidropiridina tales como amlodipina, benidipina, nitrendipina, manidipina, nifedipina, nisoldipina, cilnidipina, lercanidipina, niguldipina, nimodipina, aranidipina, efonidipina, bamidipina, felodipina, nilvadipina,

azelnidipina, y similares, son bloqueadores de los canales de calcio de larga duración, y se usan ampliamente clínicamente como agentes antihipertensivos de primera elección. Además, como inhibidores del sistema de renina-angiotensina, el uso clínico de antagonistas de los receptores de angiotensina II está aumentando más y más puesto que, primero, los antagonistas de los receptores de angiotensina II carecen de efectos secundarios tales como tos, la cual ha sido una causa de problemas inducidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), y segundo, ejercen efectos protectores sobre los sistemas cardiovascular y renal. Sin embargo, la presión sanguínea de los pacientes con hipertensión puede no ser controlada por completo mediante sólo un tipo de estos fármacos en muchos casos.

Puesto que los bloqueadores de los canales de calcio ejercen acción natriurética además de acción vasodilatadora, son también efectivos contra la hipertensión causada por la retención de fluido (hipertensión independiente de renina). Por otra parte, los antagonistas de los receptores de angiotensina II son particularmente efectivos contra la hipertensión dependiente de renina y, además, ejercen actividades protectoras excelentes en varios órganos. Por lo tanto, se esperan efectos antihipertensivos estables y significativos mediante la administración combinada de un bloqueador de los canales de calcio y un antagonista de los receptores de angiotensina II, sin importar la causa de la hipertensión.

Se han propuesto muchos fármacos de combinación que comprenden un bloqueador de los canales de calcio y un antagonista de los

receptores de angiotensina II (véase, por ejemplo, publicación internacional número 01/15674, gaceta oficial; publicación internacional número 01/78699, gaceta oficial; publicación internacional número 02/43807, gaceta oficial; publicación internacional número 01/76632, gaceta oficial; publicación internacional número 01/74390, gaceta oficial; publicación de patente japonesa (Kohyo) número 2002-524408; publicación internacional número 92/10097, gaceta oficial; publicación de patente japonesa (Kokoku) número Hei 7-035372; publicación de la solicitud de patente del Reino Unido número de especificación 2268743; publicación de patente japonesa (Kokai) número Hei 6-56789; publicación de patente japonesa (Kokai) número Hei 5-155867; publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos número de especificación 2001/0004640; especificación USP 6204281; patente japonesa número 3057471; patente japonesa número 2930252; publicación de patente japonesa (Kohyo) número 2002-507213; publicación de patente japonesa (Kohyo) número 2001-513498; publicación de patente japonesa (Kohyo) número 2000-508632; publicación de patente japonesa (Kokoku) número Hei 7-91299; publicación de patente japonesa (Kokoku) número Hei 7-14939; publicación de patente japonesa (Kokai) número Hei 6-65207; publicación de patente japonesa (Kokai) número Hei 5-213894; publicación de patente japonesa (Kohyo) número 2002-518147; publicación de patente japonesa (Kohyo) número 2002-506010; y publicación de patente japonesa (Kohyo) número 2001-522872), y se describe que se logran efectos antihipertensivos óptimos mediante la administración combinada de un bloqueador de los

canales de calcio específico y un antagonista de los receptores de angiotensina II específico, en algunas de estas publicaciones descritas anteriormente. Sin embargo, se desconocen los efectos de la administración combinada de un antagonista de los receptores de angiotensina II específico y un bloqueador de los canales de calcio específico de la presente invención.

Por otra parte, las características de los cambios patológicos en las etapas iniciales de la arteriosclerosis, son engrosamiento anormal de las arterias intermedias o grandes arterias, y los cambios patológicos en la etapa inicial de la arteriosclerosis, y se caracterizan por lesión del endotelio, migración de células de músculo liso vascular (VSMC) a la túnica íntima de los vasos sanguíneos, proliferación de células de músculo liso vascular, acumulación de lípidos dentro de las células (células espumosas), y similares. Además, bajo condiciones hipertensivas, las cuales se asocian con progresión de arteriosclerosis, se sabe que la citoarquitectura vascular cambia en respuesta a varios factores de carga para los vasos, y ocurre reconstrucción de los vasos. La reconstrucción de los vasos indica cambios estructurales en los vasos causados por cambios hemodinámicos tales como cambios de flujo sanguíneo y tensión de las paredes de los vasos sanguíneos. Además de sustancias tales como factores de crecimiento y citocinas, se sugiere que las sustancias vasoactivas favorecen los procesos de desarrollo. Por ejemplo, se sabe que la angiotensina II facilita la proliferación de células de músculo liso vascular (Medical Clinics of Japan, Vol. 21, 1924, 1995), y facilita también la reconstrucción de vasos (Journal of Clinical and Experimental Medicine

(IGAKU NO AYUMI), Vol. 193, 361, 2000).

Sin embargo, los mecanismos detallados de la progresión de la arteriosclerosis, de la patogénesis a la enfermedad avanzada, no están suficientemente aclarados. Además, se desconocen también los mecanismos detallados de la reconstrucción vascular. Aunque existen algunos reportes que describen relaciones entre los antagonistas de los receptores de angiotensina II y la reconstrucción vascular (Circulation, 104, 2716, 2001), los efectos de los bloqueadores de los canales de calcio sobre los cambios patológicos en arteriosclerosis y daño vascular, así como sus mecanismos, son poco conocidos. Además, los efectos profilácticos y terapéuticos de la administración combinada de un bloqueador de los canales de calcio y un antagonista de los receptores de angiotensina II contra la arteriosclerosis, son poco reportados, si es que se reportan. En particular, los efectos de los bloqueadores de los canales de calcio sobre el sistema de renina-angiotensina, y los efectos sinérgicos de un bloqueador de los canales de calcio y un antagonista de los receptores de angiotensina II son poco conocidos, a pesar del hecho de que son sujetos importantes en los aspectos terapéuticos de la arteriosclerosis.

Además, puesto que la intervención coronaria percutánea (PCI) que incluye angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) e implantación de stent tiene baja invasividad, ocupa la posición central en las estrategias terapéuticas actuales contra las enfermedades cardíacas isquémicas. Sin embargo, la restenosis que aparece dentro de varios meses

después de la cirugía en 30 a 45% de los pacientes que sufren estos procedimientos quirúrgicos, es un problema importante. Como para los mecanismos de restenosis que siguen a la PCI, se consideran importantes las disminuciones en los diámetros de los vasos enteros en el periodo posterior

5 después de la PCI (es decir, reconstrucción), además de la hiperplasia y la hipertrofia de la neoíntima causadas por la proliferación de células de músculo liso y la acumulación de matriz extracelular, la cual es producida por las células de músculo liso (Coronary Intervention, Vol. 1, 12; Medical Clinics of Japan, Vol. 21, 1924, 1995). Bajo estas circunstancias, se necesita el

10 desarrollo de nuevos medicamentos que puedan prevenir efectivamente la restenosis de vasos después de la PCI. Sin embargo, hasta ahora no se han desarrollado medicamentos con alta eficacia.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

15

La materia de la presente invención, es proveer medicamentos para la prevención y/o el tratamiento de arteriosclerosis. Más concretamente, es la materia de la presente invención proveer medicamentos para prevenir o para inhibir la proliferación de células de músculo liso vascular y la formación

20 de la neoíntima en vasos sanguíneos. Además, otra materia de la presente invención es proveer medicamentos que inhiban efectivamente la reconstrucción de vasos, y prevengan la progresión de la arteriosclerosis, así como la restenosis de vasos después de la PCI.

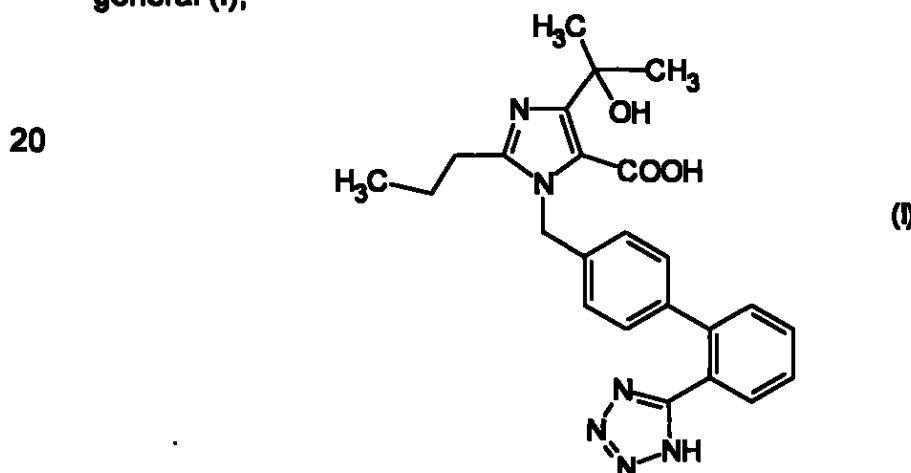
Además, la otra materia de la presente invención es proveer medicamentos para la profilaxis o el tratamiento de hipertensión o enfermedades causadas por hipertensión. Más concretamente, la materia es proveer medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento médico de hipertensión, enfermedades cardíacas [angina de pecho, infarto al miocardio, 5 arritmia (incluyendo muerte repentina), insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca], enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis o nefroesclerosis) o enfermedades cerebrovasculares (infarto cerebral o hemorragia cerebral) (en particular medicamentos para la prevención o el 10 tratamiento de hipertensión).

Los presentes inventores han estudiado melindrosamente las materias descritas anteriormente, y encontraron que la administración combinada de un bloqueador de los canales de calcio específico y un antagonista de los receptores de angiotensina II específico, previene 15 potentemente la proliferación de células de músculo liso vascular, así como la formación de la neointima en vasos sanguíneos, y que se descubrió además que la acción inhibidora de la administración combinada de los dos tipos de agentes es sinérgica, y encontraron también que la acción inhibidora fue observada potentemente a menores dosis que sus dosis efectivas cuando se 20 administraron solos. Además, los presentes inventores encontraron que la administración combinada como se describió anteriormente, previno notablemente la reconstrucción vascular, y que el medicamento inhibió efectivamente la restenosis después de la PCI.

Además, los presentes inventores encontraron que la administración combinada del bloqueador de los canales de calcio específico y el antagonista de los receptores de angiotensina II específico descrita anteriormente, podría lograr acción antihipertensiva excelente. Además, los
5 presentes inventores encontraron que el presente medicamento es notablemente efectivo para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión, enfermedades cardíacas [angina de pecho, infarto al miocardio, arritmia (incluyendo muerte repentina), insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca],
10 enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis o nefroesclerosis) o trastornos cerebrovasculares (infarto cerebral y hemorragia cerebral). De esta manera, la presente invención fue concluida con base en estos hallazgos descritos anteriormente.

La presente invención provee un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de arteriosclerosis, que comprende la siguiente
15 composición:

(A) un antagonista de los receptores de angiotensina II seleccionado del grupo que consiste de un compuesto que tiene la fórmula general (I),



ésteres farmacológicamente aceptables del mismo y sales farmacológicamente aceptables del mismo; y

(B) un bloqueador de los canales de calcio seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,4-dihidropiridina, y sales
5 farmacológicamente aceptables del mismo, como ingredientes activos.

Además, desde otro punto de vista diferente de la presente invención, se provee un medicamento para la inhibición de la proliferación de células de músculo liso vascular, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos; un medicamento para la inhibición
10 de la formación de la neointima en vasos sanguíneos, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos; y un medicamento para la inhibición de la reconstrucción vascular, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como los ingredientes activos. Estos medicamentos pueden usarse, por ejemplo, como un agente profiláctico para
15 restenosis después de intervención coronaria percutánea. Desde este punto de vista, la presente invención provee un medicamento para la prevención de restenosis después de intervención coronaria percutánea, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B).

Además, la presente invención provee un medicamento para la
20 prevención y/o el tratamiento de hipertensión o enfermedades causadas por hipertensión, que comprende los siguientes compuestos como ingredientes activos:

(A) un antagonista de los receptores de angiotensina II

seleccionado del grupo que consiste de un compuesto que tiene la fórmula (I) descrita anteriormente, ésteres farmacológicamente aceptables del mismo y sales farmacológicamente aceptables del mismo; y

(B) un bloqueador de los canales de calcio seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,4-dihidropiridina y sales farmacológicamente aceptables del mismo; y un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardíacas [angina de pecho, infarto al miocardio, arritmia (incluyendo muerte repentina), insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, y similares], enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis, nefroesclerosis, y similares) o trastornos cerebrovasculares (infarto cerebral, hemorragia cerebral, y similares), que comprende los siguientes compuestos como ingredientes activos:

(A) un antagonista de los receptores de angiotensina II seleccionado del grupo que consiste de un compuesto que tiene la fórmula (I) descrita anteriormente, ésteres farmacológicamente aceptables del mismo y sales farmacológicamente aceptables del mismo; y

(B) un bloqueador de los canales de calcio seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,4-dihidropiridina y sales farmacológicamente aceptables del mismo.

De conformidad con una modalidad preferida de la invención, el medicamento descrito anteriormente se provee como una composición farmacéutica que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos. Esta composición farmacéutica puede contener uno o

más excipientes para formulación. De conformidad con otra modalidad preferida de la invención, se provee un medicamento descrito anteriormente para administrar el compuesto (A) y el compuesto (B) al mismo tiempo, o por separado a ciertos intervalos.

- 5 Además, de conformidad con una modalidad más preferida de la invención, el medicamento descrito anteriormente se provee como una composición farmacéutica que comprende un antagonista de los receptores de angiotensina II y un bloqueador de los canales de calcio, en donde dicho antagonista de los receptores de angiotensina II es 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-
- 10 propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo (referido después como "olmesartán medoxomil" en algunas partes de la presente especificación), y dicho bloqueador de los canales de calcio es cualquiera de los seleccionados del grupo de los bloqueadores de los canales de calcio que comprende éster ($\pm$)-2-amino-1,4-
- 15 dihidro-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridin-dicarboxilato-3-(1-difenilmetil-azetidín-3-il)-5-isopropílico (referido después como "azelnidipina" en algunas partes de la presente especificación); amlodipina, benidipina, nitrendipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, cilnidipina, lercanidipina, niguldipina, nimodipina, aranidipina, efonidipina, barnidipina, felodipina y nilvadipina; y el
- 20 bloqueador de los canales de calcio preferido es azelnidipina.

Desde otro aspecto de la presente invención, la presente invención provee el uso de un antagonista de los receptores de angiotensina II seleccionado del grupo que consiste de un compuesto que tiene la fórmula (I)

descrita anteriormente, ésteres farmacológicamente aceptables del mismo y sales farmacológicamente aceptables del mismo, en la fabricación del medicamento descrito anteriormente, y el uso de un bloqueador de los canales de calcio seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,4-dihidropiridina y sales farmacológicamente aceptables del mismo, en la fabricación del medicamento descrito anteriormente.

Además, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de arteriosclerosis, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la inhibición de la proliferación de células de músculo liso vascular, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la inhibición de la formación de la neointima de vasos sanguíneos, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la inhibición de reconstrucción vascular, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; y métodos para la inhibición de restenosis después de intervención coronaria percutánea, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos. De preferencia, en la presente

invención, la dosis efectiva de cada composición que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) está alrededor del límite más bajo o abajo del límite más bajo de la dosis efectiva del compuesto (A) o el compuesto (B) cuando se administran solos.

- 5 Además, la presente invención provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión o enfermedades causadas por hipertensión, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de hipertensión, que
- 10 comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades cardíacas, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos
- 15 incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de angina de pecho, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de infarto al miocardio, que comprenden cualquier procedimiento de administración de
- 20 dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de arritmia, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo

humanos; métodos para la profilaxis de muerte repentina, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de insuficiencia cardíaca, que

5 comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de hipertrofia cardíaca, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo

10 humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades renales, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de nefropatía diabética, que comprenden cualquier procedimiento de administración de

15 dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de glomerulonefritis, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de

20 nefroesclerosis, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares, que comprenden cualquier procedimiento

de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos; métodos para la profilaxis o el tratamiento de infarto cerebral, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto
5 (B) a mamíferos incluyendo humanos; y/o métodos para la profilaxis o el tratamiento de hemorragia cerebral, que comprenden cualquier procedimiento de administración de dosis efectivas de dicho compuesto (A) y dicho compuesto (B) a mamíferos incluyendo humanos.

10

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 indica los resultados para la inhibición de la síntesis de ADN en células de músculo liso vascular por un bloqueador de los canales de calcio, amlodipina, a una escala de dosis de 0.1 a 1.0 mg/kg/día.

15

La figura 2 muestra los resultados para la inhibición de la formación de la neointima en vasos sanguíneos por un bloqueador de los canales de calcio, amlodipina, a una escala de dosis de 0.1 a 1.0 mg/kg/día.

20

La figura 3 representa los resultados para la inhibición de la síntesis de ADN en células de músculo liso vascular por un antagonista de los receptores de angiotensina II, olmesartán, a una escala de dosis de 0.5 a 3.0 mg/kg/día.

La figura 4 indica los resultados para la inhibición de la formación de la neointima en vasos sanguíneos por un antagonista de los receptores de

angiotensina II, olmesartán, a una escala de dosis de 0.5 a 3.0 mg/kg/día.

La figura 5 muestra los resultados para la inhibición de la síntesis de ADN en células de músculo liso vascular mediante la administración simultánea de azelnidipina y olmesartán a dosis de 0.1 mg/kg/día y 0.5 mg/kg/día, respectivamente (a cuyas dosis no indujeron efecto significativo alguno mediante cada uno de estos fármacos solo).

La figura 6 representa los resultados para la inhibición de la formación de la neointima en vasos sanguíneos mediante la administración simultánea de azelnidipina y olmesartán a dosis de 0.1 mg/kg/día y 0.5 mg/kg/día, respectivamente (a cuyas dosis no indujeron efecto significativo alguno mediante cada uno de estos fármacos solo).

La figura 7 indica los resultados para la inhibición de la potenciación de la síntesis de ADN en células de músculo liso vascular de rata cultivadas después de la estimulación de los receptores de angiotensina II por azelnidipina en una forma dependiente de la concentración.

La figura 8 muestra los resultados para la inhibición significativa de la síntesis de ADN en células de músculo liso vascular cultivadas mediante co-administración de azelnidipina y olmesartán a bajas concentraciones, a cuyas concentraciones no indujeron efecto significativo alguno mediante cada uno de estos fármacos solo.

MEJORAMIENTO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Los medicamentos de la presente invención se caracterizan porque contienen (A) un antagonista de los receptores de angiotensina II seleccionado del grupo que consiste de un compuesto que tiene la fórmula (I) descrita anteriormente, ésteres farmacológicamente aceptables del mismo y sales farmacológicamente aceptables del mismo; y (B) un bloqueador de los canales de calcio seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,4-dihidropiridina y sales farmacológicamente aceptables del mismo, como ingredientes activos.

El compuesto que tiene la fórmula (I) descrita anteriormente, ácido [4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxílico es un compuesto conocido y, por ejemplo, se obtiene fácilmente mediante los métodos descritos en la publicación de patente japonesa (Kokai) número Hei 5-78328 (especificación USP 5,616,599), y similares. Las sales farmacológicamente aceptables del compuesto que tiene la fórmula (I) descrita anteriormente, no se restringen específicamente, y el experto en la técnica puede seleccionar estas sales. Como sales farmacológicamente aceptables del compuesto que tiene la fórmula (I) descrita anteriormente, dichas sales son, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio o sal de litio; una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio o sal de magnesio; una sal de metal tal como sal de aluminio, sal de hierro, sal de zinc, sal de cobre, sal de níquel

o sal de cobalto; una sal de amina tal como sal de amonio, sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de éster de alquilo de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaina, sal de procaina, sal de dietanolamina, sal de N-bencil-fenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio o sal de tris(hidroximetil)aminometano, pero no se restringen a estas sales. De preferencia, pueden usarse sales de metal alcalino, y en particular de preferencia, puede usarse la sal de sodio.

10 Los ésteres farmacológicamente aceptables del compuesto que tiene la fórmula (I) comprenden el compuesto que tiene la fórmula (I), de la cual una porción carboxilo es esterificada. Los ésteres farmacológicamente aceptables no se restringen particularmente, y pueden ser seleccionados por el experto en la técnica. En el caso de dichos ésteres, se prefiere que dichos

15 ésteres puedan ser desdoblados mediante un procedimiento biológico tal como hidrólisis *in vivo*. El grupo que constituye dichos ésteres (el grupo mostrado como R cuando los ésteres del mismo se expresan como -COOR) puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, tal como metoxietilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-(isopropoxi)etilo, 2-metoxietilo,

20 2-etoxietilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo o t-butoximetilo; un grupo alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄ alcoxlado con C₁-C₄, tal como 2-metoxietoximetilo; un grupo ariloxi de C₆-C₁₀-alquilo de C₁-C₄ tal como fenoximetilo; un grupo alcoxi de C₁-C₄-

alquilo de C₁-C₄ halogenado, tal como 2,2,2-tricloroetoximetilo o bis(2-cloroetoxi)metilo; un grupo alcóxicarbonilo de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄ tal como metoxycarbonilmetilo; un grupo cianoalquilo de C₁-C₄ tal como cianometilo o 2-cianoetilo; un grupo alquiltiometilo de C₁-C₄ tal como metiltiometilo o

5 etiltiometilo; un grupo ariltiometilo de C₆-C₁₀ tal como feniltiometilo o naftiltiometilo; un grupo alquilsulfonilo de C₁-C₄-alquilo inferior de C₁-C₄, el cual puede ser sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, tales como 2-metansulfoniletilo o 2-trifluorometansulfoniletilo; un

10 grupo arisulfonilo de C₆-C₁₀-alquilo de C₁-C₄ tal como 2-bencensulfoniletilo o 2-toluensulfoniletilo; un grupo aciloxi alifático de C₁-C₇-alquilo de C₁-C₄ tal como formiloximetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, valeriloximetilo, isovaleriloximetilo, hexanoiloximetilo, 1-

formiloxietilo, 1-acetoxietilo, 1-propioniloxietilo, 1-butililoxietilo, 1-pivaloiloxietilo, 1-valeriloxietilo, 1-isovaleriloxietilo, 1-hexanoiloxietilo, 2-

15 formiloxietilo, 2-acetoxietilo, 2-propioniloxietilo, 2-butililoxietilo, 2-pivaloiloxietilo, 2-valeriloxietilo, 2-isovaleriloxietilo, 2-hexanoiloxietilo, 1-formiloxipropilo, 1-acetoxipropilo, 1-propioniloxipropilo, 1-butililoxipropilo, 1-

pivaloiloxipropilo, 1-valeriloxipropilo, 1-isovaleriloxipropilo, 1-hexanoiloxipropilo, 1-acetoxibutilo, 1-propioniloxibutilo, 1-butililoxibutilo, 1-

20 pivaloiloxibutilo, 1-acetoxipentilo, 1-propioniloxipentilo, 1-butililoxipentilo, 1-pivaloiloxipentilo o 1-pivaloiloxihexilo; un grupo cicloalquilcarboniloxi de C₅-C₆-alquilo de C₁-C₄ tal como ciclopentilcarboniloximetilo, ciclohexilcarboniloximetilo, 1-ciclopentilcarboniloxietilo, 1-

ciclohexilcarboniloxietilo, 1-ciclopentilcarboniloxipropilo, 1-
 ciclohexilcarboniloxipropilo, 1-ciclopentilcarboniloxibutilo o 1-
 ciclohexilcarboniloxibutilo; un grupo arilcarboniloxi de C_6 - C_{10} -alquilo de C_1 - C_4
 tal como benzoiloximetilo; un grupo alcóxicarboniloxi de C_1 - C_6 -alquilo de C_1 - C_4
 5 tal como metoxicarboniloximetilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-
 (metoxicarboniloxi)propilo, 1-(metoxicarboniloxi)butilo, 1-
 (metoxicarboniloxi)pentilo, 1-(metoxicarboniloxi)hexilo, etoxicarboniloximetilo,
 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, 1-(etoxicarboniloxi)butilo,
 1-(etoxicarboniloxi)pentilo, 1-(etoxicarboniloxi)hexilo, propoxicarboniloximetilo,
 10 1-(propoxicarboniloxi)etilo, 1-(propoxicarboniloxi)propilo, 1-
 (propoxicarboniloxi)butilo, isopropoxicarboniloximetilo, 1-
 (isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)butilo,
 butoxicarboniloximetilo, 1-(butoxicarboniloxi)etilo, 1-(butoxicarboniloxi)propilo,
 1-(butoxicarboniloxi)butilo, isobutoxicarboniloximetilo, 1-
 15 (isobutoxicarboniloxi)etilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)propilo, 1-
 (isobutoxicarboniloxi)butilo, t-butoxicarboniloximetilo, 1-(t-
 butoxicarboniloxi)etilo, pentiloxicarboniloximetilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)etilo,
 1-(pentiloxicarboniloxi)propilo; hexiloxicarboniloximetilo, 1-
 (hexiloxicarboniloxi)etilo o 1-(hexiloxicarboniloxi)propilo; un grupo
 20 cicloalciloxicarboniloxi de C_5 - C_6 -alquilo de C_1 - C_4 tal como
 ciclopentiloxicarboniloximetilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)etilo, 1-
 (ciclopentiloxicarboniloxi)propilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)butilo,
 ciclohexiloxicarboniloximetilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, 1-

(ciclohexiloxicarbonilo)propilo o 1-(ciclohexiloxicarbonilo)butilo; un grupo [5-(alquilo de C₁-C₄)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo tal como (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-etil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-propil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo o (5-butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo; un grupo [5-(fenilo, el cual puede ser sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o átomos de halógeno)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, tales como (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, [5-(4-metilfenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo o [5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo; o un grupo ftalidilo, el cual puede ser sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄, tales como ftalidilo, dimetilftalidilo o dimetoxiftalidilo, y es de preferencia un grupo pivaloiloximetilo, grupo ftalidilo o grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, y más preferiblemente un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo.

En caso de que los ésteres del compuesto de fórmula (I) descrita anteriormente formen sales farmacológicamente aceptables, las sales farmacológicamente aceptables pueden ser seleccionadas por el experto en la técnica, y no se restringen particularmente. Dichas sales pueden ser, por ejemplo, una sal halogenada tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato; un nitrato; un perclorato; un sulfato; un fosfato; una sal de ácido alcansulfónico de C₁-C₄, la cual puede ser sustituida opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, tales como metansulfonato,

trifluorometansulfonato o etansulfonato; una sal de ácido arilsulfónico de C₆-C₁₀, la cual puede ser sustituida opcionalmente con uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄, tales como un bencensulfonato o p-toluensulfonato; una sal de ácido alifático de C₁-C₆, tal como un acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato o maleato; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico o sal de ácido aspártico, y es de preferencia un clorhidrato, nitrato, sulfato o fosfato, y es particularmente de preferencia un clorhidrato.

El antagonista de los receptores de angiotensina II, el cual se usa como el compuesto (A), es de preferencia el compuesto que tiene la fórmula (I) descrita anteriormente, o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, más preferiblemente un éster farmacológicamente aceptable de dicho compuesto que tiene la fórmula (I), y además más preferiblemente un éster de pivaloiloximetilo, éster de ftalidilo o éster de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo del compuesto que tiene la fórmula (I). Más preferiblemente, puede usarse 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo.

Como el compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto que tiene la fórmula (I) descrita anteriormente, ésteres farmacológicamente aceptables del mismo y sales farmacológicamente aceptables del mismo, pueden usarse también sus hidratos o solvatos. En caso de que se usen los ésteres farmacológicamente aceptables del

compuesto que tiene la fórmula (I), algunos compuestos esterificados pueden tener uno o más carbonos asimétricos, pero pueden usarse también isómeros ópticos purificados basados en dichos carbonos asimétricos o estereoisómeros tales como diastereoisómeros, o cualquier mezcla de estos estereoisómeros o racematos, como el compuesto (A).

Un bloqueador de los canales de calcio que incluye derivados de 1,4-dihidropiridina, el cual se usa como el compuesto (B), es un bloqueador de los canales de calcio caracterizado porque tiene la porción de 1,4-dihidropiridina o porción estructural químicamente equivalente a la porción de 1,4-dihidropiridina en la molécula. Se han propuestos muchos medicamentos como bloqueadores de los canales de calcio que incluyen los derivados de 1,4-dihidropiridina, y se usan realmente clínicamente, y el experto en la técnica puede seleccionar cualquier compuesto adecuado que ejerza los efectos de la presente invención. Como bloqueadores de los canales de calcio de 1,4-dihidropiridina pueden usarse, por ejemplo, azelnidipina, amlodipina, benidipina, nitrendipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, cilnidipina, lercanidipina, niguldipina, nimodipina, aranidipina, efenodipina, bamidipina, felodipina o nilvadipina, pero el alcance de la presente invención no debe limitarse a estos bloqueadores de los canales de calcio ejemplificados. Además, puede fabricarse fácilmente azelnidipina de acuerdo a los métodos descritos en la publicación de patente japonesa (Kokai) número Sho 63-253082 (especificación USP 4,772,596), y similares. Además, puede fabricarse fácilmente amlodipina de acuerdo a los métodos descritos en la

especificación USP 4,572,909 o la especificación USP 4,879,303.

Puesto que las sales farmacológicamente aceptables de los derivados de 1,4-dihidropiridina no se restringen específicamente, los expertos en la técnica pueden seleccionar cualquier sal de los mismos. Las sales farmacológicamente aceptables pueden ser sales ácidas de adición o sales básicas de adición. Estas sales pueden ser, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, sal de potasio o sal de litio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o sal de magnesio; una sal de metal tal como una sal de aluminio, sal de hierro, sal de zinc, sal de cobre, sal de níquel o sal de cobalto; o una sal básica de adición, por ejemplo, una sal de amina tal como una sal de amonio, sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de éster de alquilo de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio o sal de tris(hidroximetil)aminometano; o una sal ácida de adición, por ejemplo, una sal halogenada tal como un fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato; un nitrato; un perclorato; un sulfato; un fosfato; un alcansulfonato de C₁-C₄, el cual puede ser sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, tales como un metansulfonato, trifluorometansulfonato o etansulfonato; un arilsulfonato de C₆-C₁₀, el cual puede ser sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo de C₁-C₄,

tales como un bencensulfonato o p-toluensulfonato; una sal de ácido alifático de C₁-C₆, tal como un acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato o maleato; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico o sal de ácido aspártico, pero el alcance de la presente invención no debe restringirse a estas sales descritas anteriormente.

Como un bloqueador de los canales de calcio que incluye derivados de 1,4-dihidropiridina, pueden usarse hidratos o solvatos de los compuestos descritos anteriormente, y sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Además, algunos bloqueadores de los canales de calcio que incluyen derivados de 1,4-dihidropiridina contienen uno o más carbonos asimétricos en sus moléculas. En estos casos, pueden usarse también isómeros ópticos purificados basados en los carbonos asimétricos o estereoisómeros tales como diastereoisómeros, o cualquier mezcla de estereoisómeros, o racematos como el compuesto (B). Como el compuesto (B), se prefiere éster 3-(1-difenilmetilazetidín-3-il)-5-isopropílico de ácido (±)-2-amino-1,4-dihidro-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxílico, éster 3-(1-difenilmetilazetidín-3-il)-5-isopropílico de ácido (R)-2-amino-1,4-dihidro-6-metil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxílico, besilato de amlodipina o maleato de amlodipina.

Como se muestra concretamente en los ejemplos de prueba de la presente especificación, el medicamento de la presente invención que consiste del compuesto (A) y el compuesto (B), funciona sinérgicamente e

inhibe la formación de la neointima de vasos sanguíneos y la proliferación de células de músculo liso vascular y, como resultado, inhibe la reconstrucción vascular. Con base en las secciones descritas anteriormente, los medicamentos de la presente invención pueden usarse para la profilaxis de
5 restenosis después de intervención coronaria percutánea, además de la profilaxis y/o el tratamiento de arteriosclerosis.

El medicamento de la presente invención se caracteriza porque ejerce efectos inhibidores excelentes sobre la formación de la neointima de vasos sanguíneos, y la proliferación de células de músculo liso vascular
10 debido a la administración combinada del compuesto (A) y el compuesto (B) a sus dosis del límite más bajo o menores que sus dosis del límite más bajo de cada composición administrada sola. En particular, se prefiere coadministrar el compuesto (A) y el compuesto (B) a bajas dosis a las cuales no se inducen efectos sobre la administración de cada composición sola.

15 Como se muestra concretamente en los ejemplos de prueba de la presente especificación, el medicamento de la presente invención disminuye la presión sanguínea más efectivamente, mediante la acción sinérgica del compuesto (A) y el compuesto (B). Con base en estas acciones descritas anteriormente, el medicamento de la presente invención
20 puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión, enfermedades cardíacas (angina de pecho, infarto al miocardio, arritmia (incluyendo muerte repentina), insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, y similares), enfermedades renales (nefropatía diabética, glomerulonefritis,

nefroesclerosis, y similares) o trastornos cerebrovasculares (infarto cerebral, hemorragia cerebral, y similares), y de preferencia para el tratamiento de las mismas. El medicamento de la presente invención que comprende un antagonista de los receptores de angiotensina II y un bloqueador de los canales de calcio, ejerce efectos más excelentes mediante la administración combinada de un antagonista de los receptores de angiotensina II y un bloqueador de los canales de calcio, que cualquiera de estos agentes administrados solos.

El medicamento de la presente invención puede prepararse como una composición farmacéutica (denominada también como un modo de "fármaco de combinación"), que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como los ingredientes activos. Por ejemplo, cada ingrediente activo puede mezclarse, y puede prepararse como una formulación típicamente individual. Además, el compuesto (A) y el compuesto (B) pueden prepararse por separado como una formulación independiente, y pueden proveerse como un medicamento que contiene una combinación de cada modo de formulación. El último medicamento puede usarse como un medicamento para administrar el compuesto (A) y el compuesto (B) al mismo tiempo, o por separado a ciertos intervalos.

La administración del compuesto (A) y el compuesto (B) "al mismo tiempo" descrita en la presente especificación, incluye la administración del compuesto (A) y el compuesto (B) casi a la misma hora y no sólo restringida a exactamente la misma hora. No existe restricción de la

forma de dosificación para la administración a la misma hora; por ejemplo, se incluye que una de las composiciones se administre oralmente, y la otra composición no se administre oralmente. Sin embargo, es favorable preparar la invención como una composición farmacéutica individual, y tomar ambas

5 composiciones simultáneamente.

La administración independiente del compuesto (A) y el compuesto (B) "a ciertos intervalos" descritos en la presente especificación, significa que el compuesto (A) y el compuesto (B) descritos en la presente invención se tomarán independientemente a diferentes horas. El modo de

10 administración para la administración separada a ciertos intervalos no tiene restricción. Por ejemplo, incluye que se administre primero un antagonista de los receptores de angiotensina II, y entonces después de un cierto intervalo, se administre un bloqueador de los canales de calcio, o se administre primero un bloqueador de los canales de calcio, y entonces después de un cierto

15 intervalo, se administre un antagonista de los receptores de angiotensina II, pero la forma de dosificación no tiene restricción.

El presente medicamento se fabrica mediante métodos previamente conocidos en una forma de dosificación adecuada, tales como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes para administración oral, o

20 inyecciones o supositorios para administración parenteral, usando agentes aditivos farmacológicamente aceptables y adecuados, tales como excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegradores, desemulsionantes, estabilizadores, sabores, diluyentes, y similares, si es necesario, además del compuesto (A) y

el compuesto (B), los cuales son los ingredientes activos, y pueden administrarse los mismos. Puesto que el compuesto (A) y el compuesto (B) contenidos en el medicamento de la presente invención son compuestos que se administrarán oralmente en general, el medicamento de la presente
5 invención es favorable para ser administrado oralmente.

Como "excipientes", por ejemplo, pueden mencionarse excipientes orgánicos que incluyen derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de papa, alfa-almidón o dextrina; derivados de
10 celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrán; o pululana; y excipientes inorgánicos que incluyen derivados de silicato tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio o aluminometasilicato de magnesio; fosfatos tales como fosfato ácido de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; o sulfatos tales como sulfato de
15 calcio.

Como "lubricantes", por ejemplo, pueden mencionarse ácido esteárico; sales de metal de ácido esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas y cera de esperma de ballena; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como
20 sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio o lauril sulfato de magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico e hidrato silícico; o los derivados de almidón descritos anteriormente.

Como "aglutinantes", por ejemplo, pueden mencionarse hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol, o excipientes similares a los descritos anteriormente.

5 Como "desintegradores", por ejemplo, pueden mencionarse derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio o carboximetilcelulosa de sodio internamente entrelazada; y derivados de almidón/celulosa químicamente modificados, tales como carboximetil almidón o carboximetil almidón de sodio.

10 Como "desemulsionantes", por ejemplo, pueden mencionarse arcilla coloidal tal como bentonita o veegum; hidróxidos de metal tales como hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos aniónicos tales como lauril sulfato de sodio o estearato de calcio; agentes tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; o agentes
15 tensioactivos no iónicos tales como éter de polioxietilentalquilo, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán o ésteres de sacarosa de ácidos grasos.

Como "estabilizadores", por ejemplo, pueden mencionarse ésteres de p-hidroxibenzoato tales como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol feniletílico;
20 cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol o cresol; timerosal; ácido dehidroacético; o ácido sórbico.

Como "sabores", por ejemplo, pueden mencionarse edulcorantes tales como sacarina de sodio o aspartame; acidificadores tales como ácido

cítrico, ácido málico o ácido tartárico; o sabores tales como mentol, limón o naranja.

Como "diluyentes", pueden usarse diluyentes usados convencionalmente, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, sulfato de calcio, fosfato de calcio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, 5 agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, almidón, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, o una mezcla de estos compuestos.

Las dosis de un antagonista de los receptores de angiotensina II 10 y un bloqueador de los canales de calcio, los cuales son los ingredientes activos, y su relación de dosificación, pueden seleccionarse en una forma adecuada, dependiendo de varios factores tales como los síntomas y las actividades del fármaco, y la edad y el peso corporal de los pacientes. Aunque la dosificación varía dependiendo de los síntomas, la edad, y similares, en el 15 caso de la administración oral pueden administrarse 0.1 mg (de preferencia 0.5 mg) como un límite inferior, y 1000 mg (de preferencia 500 mg) como un límite superior por una vez para un adulto humano, y una a seis veces por día, dependiendo de los síntomas de los pacientes, a la misma hora o por separado a ciertos intervalos. En el caso de la administración parenteral, 20 pueden administrarse 0.01 mg (de preferencia 0.05 mg) como un límite inferior, y 100 mg (de preferencia 50 mg) como un límite superior por una vez para un adulto humano, y de una a seis veces por día, dependiendo de los síntomas de los pacientes, a la misma hora o por separado a ciertos

intervalos. Por ejemplo, la relación de dosificación del compuesto (A) y el compuesto (B) puede variar de 1:10000 a 10000:1 en relaciones en peso, de preferencia puede estar en la escala de 1:1000 a 1000:1, y más preferiblemente puede estar en la escala de 1:100 a 100:1.

5 Cuando el medicamento de la presente invención se usa para la profilaxis y/o el tratamiento de arteriosclerosis es deseable, en general, que la concentración del compuesto (A) y el compuesto (B) en sangre después de la administración sea ajustada adecuadamente para que esté alrededor del límite más bajo o abajo del límite más bajo del compuesto (A) o el compuesto
10 (B) cuando se administran solos.

 Cuando el medicamento de la presente invención se usa para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión, la dosificación del antagonista de los receptores de angiotensina II puede prescribirse a dosis menores que la dosificación del antagonista de los receptores de angiotensina II cuando el
15 antagonista de los receptores de angiotensina II se usa sólo como un agente hipotensor, el cual es su uso original, y la dosificación del antagonista de los receptores de angiotensina II puede reducirse enormemente, debido a que puede lograrse acción antihipertensiva excelente mediante la administración combinada de un antagonista de los receptores de angiotensina II con un
20 bloqueador de los canales de calcio.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá después en más detalle por medio de los ejemplos y ejemplos de prueba descritos más adelante, pero el
5 alcance de la presente invención no debe limitarse a estos ejemplos. En los ejemplos de prueba, "olmesartán medoxomil" se denomina simplemente "olmesartán".

EJEMPLO DE PRUEBA 1

10 Efectos Inhibidores contra la arteriosclerosis

(A) Materiales y métodos

(1) Modelo de lesión vascular inducida por colgajo

15 Se usaron ratones C57BL/6 de 10 semanas. En una parte de este estudio, se usaron también ratones (AT1aKO) con expresión bloqueada en el gen del receptor AT1a. Se indujo daño vascular inflamatorio en los ratones colocando flojamente un tubo de polietileno, el cual fue cortado longitudinalmente para abrir el tubo, alrededor de la arteria femoral de los
20 ratones. En la arteria dañada, se hicieron las siguientes observaciones. Se ha reportado previamente la utilidad de este modelo de daño vascular para analizar la reconstrucción vascular (Physiol. Genomics., 2, pp. 13-30, 2000; Circulation, 104, pp. 2716-2721, 2001; Circulation, 106, pp. 847-853, 2002).

(2) Formación de la neointima en los vasos sanguíneos, y síntesis de ADN

Se preparó una sección de la arteria dañada incluida en parafina 14 días después de la colocación del colgajo, se llevó a cabo tinción con
5 Elastica van Gieson, y se determinó el área en sección transversal de la neointima y la túnica media de los vasos sanguíneos, usando software de análisis de imágenes. Para la cuantificación de la síntesis de ADN, se inyectó bromodesoxiuridina (BrdU) en los ratones 7 días después de la colocación del colgajo, y se calculó el índice de BrdU calculado a partir de la incorporación en
10 los núcleos de las células.

(3) Se inyectó intraperitonealmente olmesartán, un bloqueador de los receptores AT1, en ratones de tipo silvestre usando una minibomba osmótica, y se investigó la dependencia de olmesartán por la dosis como se describió en (2). Se inició la administración oral de azelnidipina a los ratones
15 de tipo silvestre después de la colocación del colgajo, y se investigó la dependencia de la azelnidipina por la dosis como se describió en (2).

(4) Se administraron simultáneamente olmesartán y azelnidipina a ratones de tipo silvestre, y se compararon los efectos de la co-administración de olmesartán y azelnidipina con los de la administración de
20 olmesartán y azelnidipina solos como se describió en (2). Se investigaron los efectos de olmesartán y azelnidipina a dosis efectivas de olmesartán y azelnidipina solos, y a dosis insuficientes para inducir efectos significativos usando olmesartán y azelnidipina solos, para determinar los efectos

sinérgicos de estos dos agentes.

(5) Mediante el uso de células de músculo liso vascular de rata cultivadas, se investigaron los efectos del co-tratamiento de olmesartán y azelnidipina sobre la facilitación de la síntesis de ADN después de estimulación por angiotensina II (determinada por incorporación de [³H]timidina).

(B) Resultados

(1) En el modelo de daño vascular de ratones de tipo silvestre inducido por el colgajo, se incrementó la síntesis de ADN de células de músculo liso vascular, y se potenció la formación de la neointima en los vasos sanguíneos. Estos cambios fueron inhibidos por la azelnidipina en una forma dependiente de la dosis a una escala de dosis de 0.1 a 1.0 mg/kg/día, sin efecto alguno sobre la presión sanguínea (figura 1 y figura 2). Además, el olmesartán exhibió efectos inhibidores similares en una forma dependiente de la dosis a una escala de dosis de 0.5 a 3.0 mg/kg/día, sin efecto alguno sobre la presión sanguínea (figura 3 y figura 4). Cuando se administraron a la misma hora 0.1 mg/kg/día de azelnidipina y 0.5 mg/kg/día de olmesartán (estos fármacos no indujeron efecto significativo alguno a estas dosis), se suprimió significativamente el incremento en la síntesis de ADN de células de músculo liso vascular, así como la potenciación de la formación de la neointima en los vasos sanguíneos (figura 5 y figura 6). A partir de estos resultados, se demostró claramente *in vivo* que la co-administración de olmesartán y

azelnidipina funciona sinérgicamente, inhibe la proliferación de las células de músculo liso vascular, y mejora la reconstrucción vascular.

(2) En un estudio *in vitro*, se investigó la acción sinérgica de olmesartán y azelnidipina descrita anteriormente. Como se muestra en la figura 7, la facilitación de la síntesis de ADN en células de músculo liso vascular de rata cultivadas después de la estimulación por angiotensina II, fue suprimida por la administración de azelnidipina en una forma dependiente de la concentración. Cuando se co-administraron bajas dosis de olmesartán y azelnidipina insuficientes para inducir algún efecto solo, se suprimió significativamente la síntesis de ADN de células de músculo liso vascular de rata cultivadas (figura 8).

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Actividad antihipertensiva

15

Se llevaron a cabo operaciones quirúrgicas en 56 ratas espontáneamente hipertensas (SHRs, calidad SPF, criador: Hoshino Laboratory Animals) de 20 semanas, para implantar transmisores para el registro de sus presiones sanguíneas. Después de la recuperación de las operaciones quirúrgicas, se monitoreó su presión sanguínea partiendo a 24 semanas de edad. Se administró oralmente solución de carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na) a 0.5% (2 ml/kg) durante 7 días sucesivos (una vez diariamente), mediante una cánula de dosificación. Se dividió a los animales

20

en 7 grupos (8 ratas por grupo) con presión sanguínea homogénea en cada grupo con base en su presión sanguínea determinada en el quinto y sexto días desde el inicio del monitoreo de la presión sanguínea (la constitución de cada grupo se ilustra en el cuadro 1). Entonces, se administró solución de CMC-Na a 0.5% (2 ml/kg: grupo control) o solución de fármaco de prueba (2 ml/kg) en la cual la sustancia de prueba se suspendió en solución de CMC-Na a 0.5%, a partir de las 25 semanas de edad durante 14 días sucesivos (una vez diariamente), y se observaron los cambios en la presión sanguínea. Los cambios en la presión sanguínea de los grupos 6 y 7 se muestran en el cuadro 2 (los valores en los cuadros representan la media $\pm$ desviación estándar). Se observaron efectos antihipertensivos excelentes en los animales del grupo al que se le co-administró olmesartán más azelnidipina.

CUADRO 1

15	Grupo 1	Grupo control (solución de CMC-Na a 0.5%)
	Grupo 2	Olmesartán medoxomil (0.2 mg/kg)
	Grupo 3	Olmesartán medoxomil (1.0 mg/kg)
	Grupo 4	Azelnidipina (2.0 mg/kg)
20	Grupo 5	Azelnidipina (5.0 mg/kg)
	Grupo 6	Olmesartán medoxomil (0.2 mg/kg) + azelnidipina (2.0 mg/kg)
	Grupo 7	Olmesartán medoxomil (1.0 mg/kg) + azelnidipina

120
121

(5.0 mg/kg)

CUADRO 2

5

Sustancia de prueba	n	Presión sanguínea (mmHg)			
		Primer día	Segundo día	Quinto día	Treceavo día
Grupo control	8	169.2±23.8	167.0±20.6	170.4±21.1	173.0±21.2
Grupo 6	8	150.3±11.7	144.5±9.8	147.2±10.1	145.9±8.8
Grupo 7	8	124.2±13.2	122.3±8.4	127.8±9.0	125.9±10.0

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Efectos antihipertensivos

10

Se dividió a ratones machos de 12 semanas con expresión bloqueada en apolipoproteína E (ApoE) en cuatro grupos (15 ratones por grupo), de la manera siguiente: grupo control (grupo al que se le administró solución de carboximetilcelulosa (CMC) a 0.5%), grupo al que se le administró olmesartán medoxomil (3 mg/kg), grupo al que se le administró azelnidipina (3 mg/kg), y grupo al que se le administró olmesartán medoxomil (3 mg/kg) más azelnidipina (3 mg/kg). Se administró oralmente sustancia de prueba o vehículo (solución de CMC a 0.5%) a los animales durante 24 semanas sucesivas. Se administró una dieta de alto contenido de grasa (conteniendo colesterol a 0.15% y mantequilla desalada a 15%) a todos los ratones (12 semanas de edad) en todos los grupos después del inicio de la administración del agente de prueba. Se midió la presión sanguínea sistólica de todos los ratones usando un monitor de presión sanguínea tipo sin precalentamiento

(monitor BP para ratas y ratones, modelo MK-2000, Muromachi Kikai Co., Ltd.) a 21-24 horas después de la administración del fármaco en la semana 23. Los resultados se muestran en el cuadro 3 (los valores en el cuadro indican media $\pm$ error estándar de la media).

5

CUADRO 3

10

Grupo de administración	Presiones sanguíneas sistólicas (mmHg)
Grupo control	129 $\pm$ 3
Grupo al que se le administró olmesartán medoxomil	121 $\pm$ 4
Grupo al que se le administró azelnidipina	127 $\pm$ 4
Grupo al que se le co-administró olmesartán medoxomil y azelnidipina	112 $\pm$ 3

Como los resultados mostraron anteriormente, se observaron efectos hipotensores notables ($p = 0.0063$; prueba de comparación múltiple de Dunnett) en el grupo al que se le co-administró olmesartán medoxomil y azelnidipina, en el cual las dosis del agente solo no indujeron efectos significativos, y los efectos inducidos por la co-administración de olmesartán medoxomil y azelnidipina fueron sinérgicos ($p = 0.0065$; análisis de variancia bidireccional).

20

EJEMPLO DE PREPARACION

Tabletas (fármaco de combinación)

5	Olmesartán medoxomil	10.0	mg
	Azelinidipina	10.0	mg
	Lactosa	278.0	mg
	Almidón de maíz	50.0	mg
	Estearato de magnesio	2.0	mg

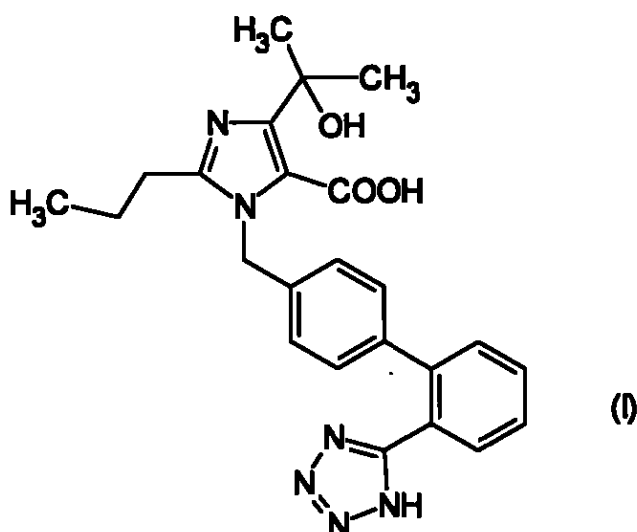
Los polvos de la prescripción anterior se mezclan y se tabletean
10 usando una máquina tableteadora, para preparar una tableta que comprende
350 mg de la composición. Las tabletas pueden ser recubiertas de azúcar,
cuando sea necesario.

Aplicación industrial

15 El medicamento de la presente invención es útil como un agente
profiláctico y/o terapéutico contra arteriosclerosis e hipertensión.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

1.- Un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de arteriosclerosis, que comprende la siguiente composición: (A) un antagonista de los receptores de angiotensina II seleccionado del grupo que consiste de un compuesto que tiene la fórmula general (I),



ésteres farmacológicamente aceptables del mismo y sales farmacológicamente aceptables del mismo; y (B) un bloqueador de los canales de calcio seleccionado del grupo que consiste de derivados de 1,4-dihidropiridina, y sales farmacológicamente aceptables del mismo, como ingredientes activos.

2.- Un medicamento para la inhibición de la proliferación de células de músculo liso vascular, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

125

3.- Un medicamento para la inhibición de la formación de la neointima de los vasos sanguíneos, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

4.- Un medicamento para la inhibición de la reconstrucción vascular, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

5.- Un medicamento para la prevención de restenosis después de intervención coronaria percutánea, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

6.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión o enfermedades causadas por hipertensión, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos, en donde el medicamento es adecuado para la administración del compuesto (A) y el compuesto (B) al mismo tiempo, o por separado a ciertos intervalos.

7.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

8.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardíacas, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

9.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de angina de pecho, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

10.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de infarto al

miocardio, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

11.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de arritmia, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

12.- Un medicamento para la profilaxis de muerte repentina, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

13.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de insuficiencia cardíaca, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

14.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertrofia cardíaca, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

15.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades renales, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

16.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de nefropatía diabética, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

17.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de glomerulonefritis, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

18.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de

nefroesclerosis, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

19.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

20.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de infarto cerebral, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

21.- Un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de hemorragia cerebral, que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como se define en la reivindicación 1, como ingredientes activos.

22.- El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el medicamento es una composición farmacéutica que comprende el compuesto (A) y el compuesto (B) como ingredientes activos.

23.- El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el compuesto (A) y el compuesto (B) se administran a la misma hora o por separado a ciertos intervalos.

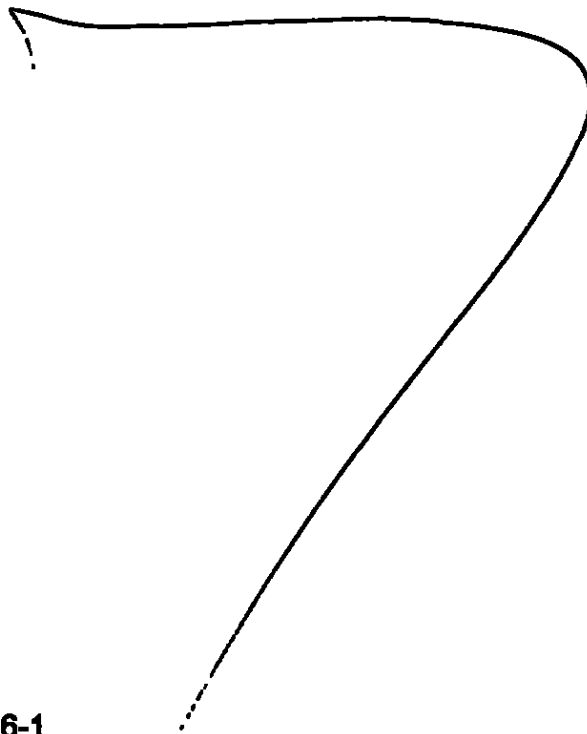
24.- El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el antagonista de los receptores de angiotensina II es 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo.

25.- El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el bloqueador de los canales de

calcio se selecciona del grupo que consiste de azelnidipina, amlodipina, benidipina, nitrendipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, cilnidipina, lercanidipina, niguldipina, nimodipina, aranidipina, efonidipina, barnidipina, felodipina y nilvadipina. 127 128

26.- El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el bloqueador de los canales de calcio es azelnidipina.

27.- El medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque el antagonista de los receptores de angiotensina II es 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, y el bloqueador de los canales de calcio es azelnidipina.



COLO 01579-841-016-1
PRP/WPCL1579/ID-000123

Expediente No		05074973	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS: X	1	✓

Observaciones: UN SOBRE QUE CONTIENE ARTE FINAL

130
2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0507/373 00000000 Folios: 130
Fecha (AMD): 2005-07-29 17:39:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 53,297
FECHA : JULIO 18 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31589394	18/07/2005	53,445,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

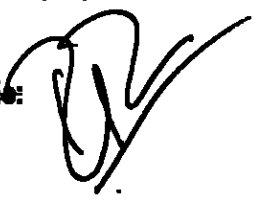
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Qdo 01579-841-016-1

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	✓ ()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	✓ ()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	✓ ()
Descripción de la invención.	()	✓ ()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	✓ ()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	✓ ()
COMPLETA ✓	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotografía del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 

Fecha:

132

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANKYO COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	5 74973
	Solicitud internacional	JP2004/000861
	Fecha inicio fase nacional	31/08/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	0470

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. Debe aclarar la fecha de la publicación internacional por cuanto difiere de la citada en la publicación internacional con el petitorio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 OCT. 2005
adpal