



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202421198 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：112142923 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K45/06 (2006.01)* *A61K31/404 (2006.01)*
 A61K31/4422(2006.01) *A61K31/4184(2006.01)*
 A61P9/12 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*
 A61K31/40 (2006.01) *A61K31/16 (2006.01)*
 A61K31/18 (2006.01) *A61K31/435 (2006.01)*
 A61K31/21 (2006.01)

(30)優先權：2017/01/25 美國 62/450,324

(71)申請人：澳大利亞喬治全球健康研究所 (澳大利亞) THE GEORGE INSTITUTE FOR GLOBAL HEALTH (AU)
 澳大利亞

(72)發明人：洛德傑斯 安東尼 RODGERS, ANTHONY (AU)；麥克馬宏 史蒂芬 MACMAHON, STEPHEN (AU)

(74)代理人：陳長文；簡秀如；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：3 共 97 頁

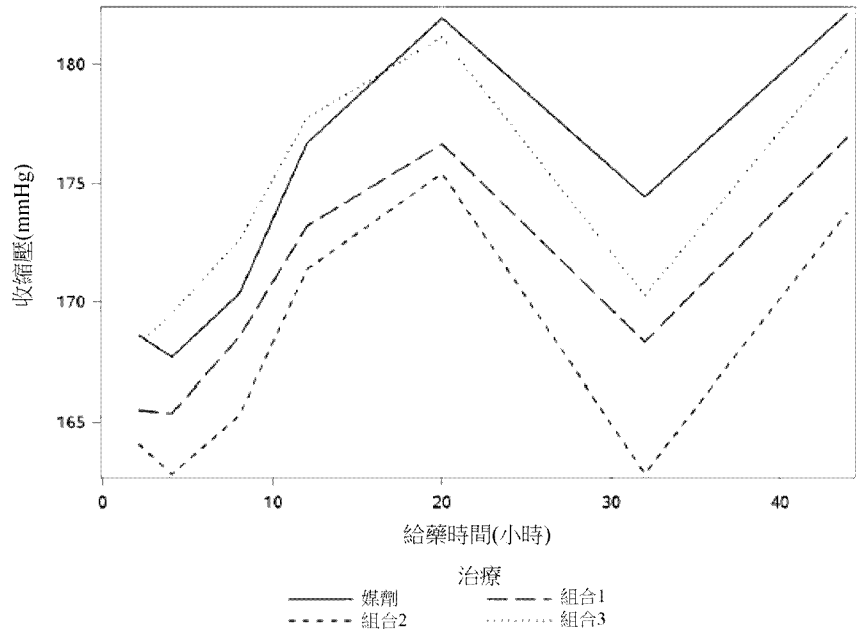
(54)名稱
用於治療高血壓之組合物

(57)摘要

本文提供適用於治療高血壓之醫藥組合物，其包含血管收縮素 II 受體阻斷劑、利尿劑以及鈣離子通道阻斷劑。

Provided herein are pharmaceutical compositions that are useful for the treatment of hypertension comprising an angiotensin II receptor blocker, a diuretic, and a calcium channel blocker.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療高血壓之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION

【中文】

本文提供適用於治療高血壓之醫藥組合物，其包含血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑以及鈣離子通道阻斷劑。

【英文】

Provided herein are pharmaceutical compositions that are useful for the treatment of hypertension comprising an angiotensin II receptor blocker, a diuretic, and a calcium channel blocker.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療高血壓之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION

【技術領域】

【先前技術】

高血壓(High blood pressure)，亦稱作高血壓(hypertension)為可預防病態及死亡之主要原因，且公認降低血壓(BP)的治療為有益的。然而，如多個大規模群體研究證明，儘管可獲得過多之血壓降低藥品，但許多患者仍具有不良的血壓控制。對於不良血壓控制的促成因素包括不良黏著性、建議多個上調滴定步驟的複雜指導原則以及治療慣性。此外，大部分治療患者僅接受單藥療法，該單藥療法即使在增強副作用且減小耐受性的高劑量下仍具有有限效能。因此，存在對於降低高血壓有效且可耐受的新穎療法的需要。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含

(a)血管收縮素II受體阻斷劑；

(b)利尿劑；以及

(c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。

在一些實施例中，該醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制

劑或其醫藥學上可接受之鹽、 β 阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽、脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

在一些實施例中，該利尿劑為類噻嗪利尿劑。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特(mefruside)、氯非那胺、美托拉宗(metolazone)、美替克侖(meticrane)、希伯胺(xipamide)、吲達帕胺(indapamide)、氯索隆(clorexolone)、芬噻唑(fenquizone)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平(amlodipine)、硝苯地平(nifedipine)、地爾硫卓(diltiazem)、尼莫地平(nimodipine)、維拉帕米(verapamil)、伊拉地平(isradipine)、非洛地平(felodipine)、尼卡地平(nicardipine)、尼索地平(nisoldipine)、氯維地平(clevidipine)、二氫吡啶、樂卡地平(lercanidipine)、尼群地平(nitrendipine)、西尼地平(cilnidipine)、馬尼地平(manidipine)、米貝地爾(mibefradil)、苜普地爾(bepidil)、巴尼地平(barnidipine)、尼伐地平(nilvadipine)、加洛帕米(gallopamil)、利多氟嗪、阿拉尼地平(aranidipine)、多他利嗪(dotarizine)、二丙維林(diproteverine)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦(irbesartan)、替米沙坦(telmisartan)、鰐沙坦(valsartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、奧美沙坦(olmesartan)、阿齊沙坦(azilsartan)、洛沙坦(losartan)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，血

管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦。

在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)的劑量為各(a)、(b)以及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約60%。在一些實施例中，利尿劑為類噻嗪利尿劑，且類噻嗪利尿劑之劑量為該類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且吲達帕胺之劑量為約0.625 mg。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑的劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，及替米沙坦之劑量為約10 mg。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，利尿劑為吲達帕胺，且鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約10 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含

- (a)替米沙坦；
- (b)類噻嗪利尿劑；以及
- (c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。

在一些實施例中，該醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、 β 阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽、脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆、芬噻唑或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平、二氫吡啶、樂卡地平、尼群地平、西尼地平、馬尼地平、米貝地爾、苧普地爾、巴尼地平、尼伐地平、加洛帕米、利多氟嗪、阿拉尼地平、多他利嗪、二丙維林或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)以及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為該類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且吲達帕胺之劑量為約1.25 mg。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為該替米沙坦之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約20

mg。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約24 mg，吲達帕胺之劑量為約1 mg至約1.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約20 mg，吲達帕胺之劑量為約1.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

在一些實施例中，對於本文所揭示之醫藥組合物，(a)、(b)及(c)提供於一種調配物中。在一些實施例中，(a)、(b)及(c)各自提供於單獨的調配物中。在一些實施例中，(a)、(b)及(c)中之兩者提供於一種調配物中。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物適合於經口投與。

本發明亦提供一種治療有需要之個體之高血壓的方法，該方法包含投與本文所揭示之醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)小於約140 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg或更大。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)小於約90 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg或更大。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，該治療導致更長期耐受性且副作用之風險降低。在一些實施例中，治療為高血壓之初始或一線治療。在一些實施例中，個體在治療之前未接受任何先前高血壓療法。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其基本由以下組成

(a)血管收縮素II受體阻斷劑；

(b)利尿劑；以及

(c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其基本由以下組成

(a)血管收縮素II受體阻斷劑，諸如替米沙坦；

(b)類噻嗪利尿劑；以及

(c)鈣離子通道阻斷劑

其中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)以及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)的劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。

以引入方式併入

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各單獨的公開案、專利或專利申請案經特定及單獨地指示以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

本揭示之新穎特徵詳細闡明於隨附申請專利範圍中。將藉由參考闡述利用本揭示原理之例示性實施例及其附圖的以下詳細描述來獲得對本揭示之特徵及優點的較佳理解：

圖1展示整個治療時段中之平均收縮壓(mmHg)。

圖2展示整個治療時段中之平均舒張壓(mmHg)。

圖3展示整個治療時段中之平均心跳速率。

【實施方式】

交叉參考

本申請案主張2017年1月25日申請的美國臨時申請案第62/450,324號之權利，該申請案之全部內容特此以引用之方式併入。

本文中提供用於治療高血壓之醫藥組合物，該等醫藥組合物包含血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑。在一些實施例中，各組分之劑量低於批准用於治療高血壓之最低劑量。本揭示認為本文所闡述之低劑量組合療法之技術效果，包括(但不限於)使用低劑量以避免或減輕副作用同時保持或改良益處、某些藥物組合之複合治療益處、早期引入組合療法以改良治療效果等。在一個態樣中，本文描述用於治療高血壓，包括初始或一線治療高血壓之低劑量組合組合物。

特定術語

除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如提及「一試劑」包括複數個此類試劑，且提及「該組合物」包括提及熟習此項技術者已知之一或多種組合物(或複數個組合物)及其等效物等等。當本文所使用之範圍用於諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性時，意欲包括本文中範圍及特定實施例的所有組合與子組合。術語「約」在涉及數值或數值範圍時意謂所提及之數值或數值範圍係在實驗變異(experimental variability)之內(或在實驗統計誤差之內)的近似值，且因此

在一些實施例中，數值或數值範圍可在所述數值或數值範圍之1%與10%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise)」或「包含(comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)並不意欲排除在其他某些實施例中，例如，本文所描述之物質、組合物、方法或製程或其類似者之任何組成的實施例可「由」所描述特徵「組成」或「基本上由」所描述特徵「組成」。

定義

如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地說明，否則以下術語具有下文所指示之含義。

如本文中所使用之「醫藥學上可接受之鹽」包括酸及鹼加成鹽兩者。在一些實施例中，本文所描述之化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽為由美國食品及藥物管理局(the US Food and Drug Administration)批准使用之形式。本文所描述之化合物之較佳醫藥學上可接受之鹽為醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，在生物學上或其他方面均合乎需要，且由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似物形成之彼等鹽。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。因此例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸

鹽、單氫磷酸鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及其類似物。亦涵蓋胺基酸鹽，諸如精胺酸鹽(arginates)、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人,「Pharmaceutical Salts」*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19(1997)，其以全文引用的方式併入本文中)。鹼性化合物之酸加成鹽可根據熟習此項技術者所熟悉之方法及技術藉由使游離鹼形式與充足量之所需酸接觸產生鹽來製備。

「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，在生物學上或其他方面均合意的彼等鹽。此等鹽由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由金屬或胺，諸如鹼及鹼土金屬或有機胺形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N,N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、仲乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基還原葡萄糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基

哌啶、多元胺樹脂及其類似者。參見Berge等人，*同前文獻*。

如本文中所使用，「水合物」為含有化學計量或非化學計量之水量，且在一些實施例中在用水結晶之製程期間形成的化合物。水合物意欲包括由美國食品及藥物管理局批准使用之本文所描述的化合物中之任一者之水合物。

如本文所用之關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康不具有持續有害作用。

如本文中所使用，術語「投與(administer/administering/administration)」及其類似術語係指可用於實現將化合物或組合物傳遞至所需生物作用位點的方法。此等方法包括(但不限於)經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內、血管內或輸注)、局部及經直腸投與。熟習此項技術者熟悉可與本文中所描述之化合物及方法一起採用之投與技術。在一些實施例中，本文中所描述之化合物及組合物經口投與。

術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類別的任何成員：人類、非人靈長類(諸如黑猩猩及其他猿類及猴類物種)；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗以及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠以及天竺鼠及其類似動物。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

如本文中所使用，「治療(treatment/treating)」或「減輕(palliating)」或「改善(ameliorating)」在本文中可互換地使用。此等術語係指用於獲得有益的或所期望的結果的方式，該等結果包括(但不限於)治療效益及/或預防效益。「治療效益」意謂根除或改善所治療的潛在病

症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀以使得在患者中觀測到改善來實現治療效益，但該病患仍可罹患潛在病症。對於預防效益，即使尚未診斷此疾病，但可向處於罹患特定疾病之風險的患者或向報導疾病之一或多種生理症狀的患者投與組合物。

三重組合物

本文中描述包含(a)血管收縮素II受體阻斷劑；(b)利尿劑；以及(c)鈣離子通道阻斷劑之醫藥組合物；其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)以及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約60%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約60%至約80%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

在一些實施例中，醫藥組合物包含血壓降低活性劑之血壓降低組合物，其中血壓降低活性劑由血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑組成。

在另一態樣中，本文中描述包含以下的醫藥組合物：(a)血管收縮素II受體阻斷劑，諸如替米沙坦；(b)類噻嗪利尿劑；以及(c)鈣離子通道阻斷劑；其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)的劑量為各該(a)、(b)及(c)之最

低高血壓治療劑量(LHTD)之約90%至約110%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約95%至約105%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE抑制劑)或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑包括(但不限於)貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、群多普利(trandolapril)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

此外，本文中描述基本由以下組成的醫藥組合物：(a)血管收縮素II受體阻斷劑；(b)利尿劑；以及(c)鈣離子通道阻斷劑；其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約60%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約60%至約80%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

此外，本文中描述基本由以下組成的醫藥組合物：(a)血管收縮素II受體阻斷劑，諸如替米沙坦；(b)類噻嗪利尿劑；以及(c)鈣離子通道阻斷

劑；其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)的劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)之約90%至約110%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約95%至約105%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物在患有中度高血壓之個體中實現顯著血壓降低。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物在患有中度高血壓之個體中實現顯著血壓降低，伴隨最小副作用、不顯著副作用或無副作用。

β 阻斷劑

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含 β 阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中， β 阻斷劑為抑制交感神經系統之用於腎上腺素 β 受體上之內源性兒茶酚胺腎上腺素(腎上腺素)及去甲腎上腺素(去甲腎上腺素)之受體位點的化合物。在一些實施例中， β 阻斷劑包括(但不限於) β 腎上腺素阻斷劑、 β 拮抗劑、 β 腎上腺素拮抗劑、 β 腎上腺素受體拮抗劑或 β 腎上腺素激導性受體拮抗劑。在一些實施例中， β 阻斷劑抑制所有類型之 β 腎上腺素受體之活化在一些實施例中， β 阻斷劑抑制 β 腎上腺素受體及 α 腎上腺素受體兩者。在一些實施例中， β 阻斷劑選擇性用於以下 β 受體中之一者： β 1、 β 2及 β 3受體。

在一些實施例中， β 阻斷劑為非選擇性 β 腎上腺素受體拮抗劑。非選

擇性 β 腎上腺素受體拮抗劑之實例包括(但不限於)品多洛爾(pindolol)、普萘洛爾(propranolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、索他洛爾(sotalol)、噻嗎洛爾(timolol)、卡替洛爾(carateolol)、噴布洛爾(penbutolol)及納多洛爾(nadolol)。在一些實施例中， β 阻斷劑為具有組合之 β 腎上腺素受體及 α 腎上腺素受體阻斷作用之化合物。合適實例包括(但不限於)卡維地洛(carvedilol)、布新洛爾(bucindolol)及拉貝洛爾(labetolol)。在一些實施例中， β 阻斷劑為 β_1 選擇性腎上腺素受體拮抗劑。 β_1 選擇性腎上腺素受體拮抗劑之實例包括(但不限於)阿替洛爾(atenolol)、比索洛爾(bisoprolol)、倍他洛爾(betaxolol)、美托洛爾(metoprolol)、塞利洛爾(celiprolol)、艾司洛爾(esmolol)、奈必洛爾(nebivolol)及醋丁洛爾(acebutolol)。在一些實施例中， β 阻斷劑為 β_2 選擇性腎上腺素受體拮抗劑，諸如布他沙明(butaxamine)。

在一些實施例中， β 阻斷劑為醋丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾、比索洛爾、卡替洛爾、艾司洛爾、噴布洛爾、美托洛爾、納多洛爾、奈必洛爾、品多洛爾、索他洛爾、普萘洛爾、卡維地洛、拉貝洛爾、噻嗎洛爾、艾司洛爾、塞利洛爾、氧烯洛爾、左布諾洛爾(levobunolol)、心的安(practolol)、美替洛爾(metipranolol)、蘭地洛爾(landiolol)、波吲洛爾(bopindolol)、丙萘洛爾(pronethalol)、布他沙明、貝凡洛爾、特他洛爾、阿羅洛爾、左倍他洛爾(levobetaxolol)、苯呋洛爾(befunolol)、胺磺洛爾(amosulalol)、替利洛爾(tilisolol)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中， β 阻斷劑為醋丁洛爾、阿替洛爾、倍他洛爾、比索洛爾、卡替洛爾、艾司洛爾、噴布洛爾、美托洛爾、納多洛爾、奈必洛爾、品多洛爾、索他洛爾、普萘洛爾、卡維地洛、拉貝洛爾、噻嗎洛爾、艾司洛爾、塞利洛爾、氧烯洛爾、左布諾洛爾、心的安、美替洛爾、蘭地洛爾、波吲洛爾、丙萘洛爾、布他沙明、貝凡洛爾、特他洛爾、阿羅洛爾、左倍他洛爾、苯呋洛爾、胺磺洛爾、替利洛爾或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

爾、或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中， β 阻斷劑為醋丁洛爾、阿替洛爾、倍他洛爾、比索洛爾、塞利洛爾、氧烯洛爾、美托洛爾、納多洛爾、奈必洛爾、品多洛爾、普萘洛爾、卡維地洛、拉貝洛爾、噻嗎洛爾或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中， β 阻斷劑為阿替洛爾。在一些實施例中， β 阻斷劑為比索洛爾或醫藥學上可接受之鹽。

脂質調節劑

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含脂質調節劑。在一些實施例中，脂質調節劑為3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶A (HMG CoA)還原酶抑制劑，亦被稱作抑制素。在一些實施例中，脂質調節劑為阿托伐他汀、辛伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、或普伐他汀。在一些實施例中，脂質調節劑為阿托伐他汀或辛伐他汀。在一些實施例中，脂質調節劑為阿托伐他汀。在一些實施例中，脂質調節劑為辛伐他汀。

血小板功能改變劑

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含血小板功能改變劑。在一些實施例中，血小板功能改變劑為阿司匹靈、噻氯匹啶、二吡待摩(dipyridamole)、克羅匹多(clopidogrel)。在一些實施例中，血小板功能改變劑為醣蛋白IIb/IIIa受體抑制劑，諸如阿昔單抗。在一些實施例中，血小板功能改變劑為非類固醇消炎藥，諸如布洛芬。在一些實施例中，血小板功能改變劑為阿司匹靈、噻氯匹啶、二吡待摩、克羅匹多、阿昔單抗或布洛芬。在一些實施例中，血小板功能改變劑為阿司匹靈。

血清高半胱胺酸降低劑

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含血清高半胱胺酸降低劑。在一些實施例中，血清高半胱胺酸降低劑為葉酸、維生素B6、或維生素B12或其組合。在一些實施例中，血清高半胱胺酸降低劑為葉酸。

血管收縮素II受體拮抗劑/阻斷劑

如本文中所使用，血管收縮素II受體拮抗劑或阻斷劑(ARB)為藉由阻止血管收縮素II結合於包圍血管之肌肉上之血管收縮素II受體來調變血管收縮素II之活性的化合物。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為洛沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、依普羅沙坦、厄貝沙坦、替米沙坦或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為洛沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為缬沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為坎地沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為依普羅沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦。

利尿劑

如本文中所使用，利尿劑係指增大尿液流速之化合物。利尿劑藉由化學結構(噻嗪利尿劑及類噻嗪利尿劑)、活性位點(諸如亨氏環利尿劑(loop diuretic))或藥理學效果(諸如，滲透利尿劑、碳酸酐酶抑制劑及保鉀利尿劑(potassium sparing diuretics))進行分類。

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含噻嗪利尿劑。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含類噻嗪利尿劑。在一些實施例

中，本文所揭示之醫藥組合物包含亨氏環利尿劑。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含滲透利尿劑。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含碳酸酐酶抑制劑。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含保鉀利尿劑。

噻嗪利尿劑

如本文中所使用，噻嗪利尿劑係指含有苯并噻二嗪分子結構之化合物。在一些實施例中，噻嗪利尿劑抑制腎臟之遠側小管中之鈉及氯的再吸收，其使得增大鈉及水之排尿量。噻嗪利尿劑之實例包括(但不限於)阿爾噻嗪(altizide)、苄氟甲噻嗪、氯噻嗪、環戊噻嗪、環噻嗪、氟硫噻嗪(epitizide)、氫氯噻嗪、氫氟噻嗪、美布噻嗪(mebutizide)、甲氯噻嗪、多噻嗪及三氯甲噻嗪。

在一些實施例中，噻嗪利尿劑為阿爾噻嗪、苄氟甲噻嗪、氯噻嗪、環戊噻嗪、環噻嗪、氟硫噻嗪、氫氯噻嗪、氫氟噻嗪、美布噻嗪、甲氯噻嗪、多噻嗪、三氯甲噻嗪或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為阿爾噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為苄氟甲噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為氯噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為環戊噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為環噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為氟硫噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為氫氯噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為氫氟噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為美布噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為甲氯噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為多噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為三氯甲噻嗪。

類噻嗪利尿劑

如本文中所使用，類噻嗪利尿劑為具有與噻嗪利尿劑相似生理學特

性，但並不具有噻嗪之化學特性(亦即，並不具有苯并噻二嗪核)之磺胺利尿劑。類噻嗪利尿劑之實例包括(但不限於)噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆及芬喹唑。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆、芬喹唑或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為氯帕胺。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為氯噻酮。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為美夫西特。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為氯非那胺。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為美托拉宗。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為美替克侖。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為希伯胺。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為氯索隆。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為芬喹唑。

亨氏環利尿劑

如本文中所使用，亨氏環利尿劑為作用於亨利氏厚升環(the thick ascending loop of Henle)中之 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共轉運體來抑制鈉、氯及鉀再吸收的化合物。亨氏環利尿劑之實例包括(但不限於)呋喃苯胺酸、布美他尼、依地尼酸(etacrynic acid)、乙氧唑啉(etozolin)、莫唑胺(muzolimine)、奧唑啉酮(ozolinone)、吡咯他尼、替尼酸及托拉塞米。在一些實施例中，亨氏環利尿劑為呋喃苯胺酸、布美他尼、依地尼酸、乙氧唑啉、莫唑胺、奧唑啉酮、吡咯他尼、替尼酸、托拉塞米或其醫藥學上可

接受之鹽或水合物。

其他利尿劑

滲透利尿劑為使得水保留於近端小管及腎亨利氏環降支(descending limb of loop of Henle)內。在一些實施例中，滲透利尿劑擴大流體及血漿體積且增大血液流動至腎臟。實例包括(但不限於)甘露醇及甘油。

碳酸酐酶抑制劑

如本文中所使用之碳酸酐酶抑制劑為抑制碳酸酐酶之化合物。在一些實施例中，碳酸酐酶抑制劑增大碳酸氫鹽伴隨鈉、鉀及水之排泄，其導致鹼尿流動增大。在一些實施例中，碳酸酐酶抑制劑抑制碳酸氫鹽自近曲小管轉移至間質中，使得較少鈉經再吸收且在尿中提供更大的鈉、碳酸氫鹽及水損失。此類化合物之實例包括(但不限於)乙醯偶氮胺、二氯苯磺胺及醋甲唑胺。

保鉀利尿劑

保鉀利尿劑為與用於胞內細胞質受體位點之醛固酮對抗或直接地阻斷鈉通道、特別為上皮細胞鈉通道(ENaC)的化合物。保鉀利尿劑之實例包括(但不限於)胺氯吡脒、螺內酯、依普利酮、胺苯喋啶、坎利酸鉀。

所涵蓋以供使用之其他利尿劑亦包括(但不限於)咖啡鹼、茶鹼、可可豆鹼、托伐普坦、考尼伐坦、多巴胺及巴馬溴(pamabrom)。

在一些實施例中，利尿劑為二氯苯磺胺、胺氯吡脒、巴馬溴、甘露醇、乙醯偶氮胺、醋甲唑胺、螺內酯、胺苯喋啶或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，利尿劑為二氯苯磺胺。在一些實施例中，利尿劑為胺氯吡脒。在一些實施例中，利尿劑為巴馬溴。在一些實施例中，利尿劑為甘露醇。在一些實施例中，利尿劑為乙醯偶氮胺。在一些實施例

中，利尿劑為醋甲唑胺。在一些實施例中，利尿劑為螺內酯。在一些實施例中，利尿劑為胺苯喋啶。

鈣離子通道阻斷劑

如本文中所使用，鈣離子通道阻斷劑為藉由減少鈣流入至血管平滑肌細胞中來促進血管擴張劑活性之化合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平、二氫吡啶、樂卡地平、尼群地平、西尼地平、馬尼地平、米貝地爾、苕普地爾、巴尼地平、尼伐地平、加洛帕米、利多氟嗪、阿拉尼地平、多他利嗪、二丙維林或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為硝苯地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為地爾硫卓。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為尼莫地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為維拉帕米。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為伊拉地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為非洛地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為尼卡地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為尼索地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為氯維地平。

最低高血壓治療劑量

如本文中所使用，最低高血壓治療劑量(LHTD)係指美國食品及藥物管理局經審批通過之用於高血壓之單一藥劑的最低強度劑量且截至本申請

案之申請日並未經橙皮書資料庫(the Orange Book database) (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>)標記為「中止」。最低高血壓治療劑量並不包括用於其中最低高血壓治療劑量與最低製造劑量不相同之情況的最低製造劑量。此外，最低高血壓治療劑量並不包括醫師所建議之用於其中最低高血壓治療劑量與醫師建議之劑量不相同之情況的劑量。此外，本文中所描述之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑或鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓劑量係指經美國食品及藥物管理局批准使用之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑或鈣離子通道阻斷劑形式之劑量，其包含游離鹼、醫藥學上可接受之鹽或其水合物。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約

70%至約80%。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至

約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，利尿劑之

劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約

48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，類噻嗪利尿

劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約

70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約

72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高

血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施

例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，以下化合物之最低高血壓治療劑量(LHTD)及對應所提議的劑量及所提議的劑量範圍如下表中所描述：

表1.

藥劑	最低高血壓治療劑量(mg)	所提議的劑量(mg) (% LHTD)	所提議的劑量範圍(mg) (% LHTD)
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	1.25 (LHTD之50%)或 1.65 (LHTD之66%)	1-1.5 (LHTD之40%-60%)或 1.5-2 (LHTD之60%-80%)
氯噻酮	25	12.5 (LHTD之50%)或 16.5 (LHTD之66%)	10-15 (LHTD之40%-60%)或 15-20 (LHTD之60%-80%)
氫氯噻嗪	12.5	6.25 (LHTD之50%)或 8.25 (LHTD之66%)	5-7.5 (LHTD之40%-60%)或 7.5-10 (LHTD之60%-80%)
吲達帕胺	1.25	0.625 (LHTD之50%)或 0.825 (LHTD之66%)	0.5-0.75 (LHTD之40%-60%)或 0.75-1.0 (LHTD之60%-80%)
厄貝沙坦	75	37.5 (LHTD之50%)或 49.5 (LHTD之66%)	30-45 (LHTD之40%-60%)或 45-60 (LHTD之60%-80%)
替米沙坦	20	10 (LHTD之50%)或 13.2 (LHTD之66%)	8-12 (LHTD之40%-60%)或 12-16 (LHTD之60%-80%)

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為噻嗪利尿劑之氫氯噻嗪；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約30

mg至約45 mg，氫氯噻嗪之劑量為約5 mg至約7.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為噻嗪利尿劑之氫氯噻嗪；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，氫氯噻嗪之劑量為約5 mg至約7.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約10 mg，氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為

約10 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，氯噻酮之劑量為約10 mg至約15 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約10 mg，氯噻酮之劑量為約12.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，氯噻酮之劑量為約10 mg至約15 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，氯噻酮之劑量為約12.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為噻嗪利尿劑之氫氯噻嗪；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，氫氯噻嗪之劑量為約7.5 mg至約10 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為噻嗪利尿劑之氫氯噻嗪；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，氫氯噻嗪之劑量為約7.5 mg至約10 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約13.2 mg，氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，吲達帕胺之劑量為約0.75 mg至約1.0 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，吲達帕胺之劑量為約0.825 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，吲達帕胺之劑量為約0.75 mg至約1.0 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約13.2 mg，吲達帕胺之劑量為約0.825 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道

阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，氯噻酮之劑量為約15 mg至約20 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約13.2 mg，氯噻酮之劑量為約16.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，氯噻酮之劑量為約15 mg至約20 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，氯噻酮之劑量為約16.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑(諸如替米沙坦)的劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約140%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約130%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約110%。

在一些實施例中，諸如替米沙坦之血管收縮素II受體阻斷劑的劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約145%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約135%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%

至約125%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約115%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約105%。

在一些實施例中，諸如替米沙坦之血管收縮素II受體阻斷劑的劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約140%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約130%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約110%。

在一些實施例中，諸如替米沙坦之血管收縮素II受體阻斷劑的劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約135%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約125%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約115%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約105%。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%、約110%、約111%、約112%、約113%、約114%、約115%、約116%、約117%、約118%、約119%或約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%、約91%、約92%、約

93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%或約110%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%或約105%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約100%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約140%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約130%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約110%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約145%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約135%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約125%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約115%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約105%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約140%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約130%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約120%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑

之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約110%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約135%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約125%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約115%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約105%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%、約110%、約111%、約112%、約113%、約114%、約115%、約116%、約117%、約118%、約119%或約120%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%或約110%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%或約105%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約100%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約140%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷

劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約130%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約110%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約145%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約135%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約125%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約115%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約105%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約140%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約130%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約120%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約110%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約135%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約125%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約115%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約105%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約

87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%、約110%、約111%、約112%、約113%、約114%、約115%、約116%、約117%、約118%、約119%或約120%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%或約110%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%或約105%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約100%。

在一些實施例中，以下化合物之最低高血壓治療劑量(LHTD)及對應所提議的劑量及所提議的劑量範圍如下表中所描述：

表2.

藥劑	最低高血壓治療劑量(mg)	所提議的劑量(mg) (% LHTD)	所提議的劑量範圍(mg) (% LHTD)
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2.5 (LHTD之100%)或 5 (LHTD之200%)	2-3.75 (LHTD之80%-150%)； 2-3 (LHTD之80%-120%)； 2.25-2.75 (LHTD之90%-110%)；或 3.75-6.25 (LHTD之150%-250%)
氯噻酮	25	25 (LHTD之100%)或 50 (LHTD之200%)	20-37.5 (LHTD之80%-150%)； 20-30 (LHTD之80%-120%)； 22.5-27.5 (LHTD之90%-110%)；或

藥劑	最低高血壓治療劑量(mg)	所提議的劑量(mg) (% LHTD)	所提議的劑量範圍(mg) (% LHTD)
			37.5-62.5 (LHTD之150%-250%)
氫氯噻嗪	12.5	12.5 (LHTD之100%)或 25 (LHTD之200%)	10-18.75 (LHTD之80%-150%) ; 10-15 (LHTD之80%-120%) ; 11.25-13.75 (LHTD之90%-110%) ; 或 18.75-31.25 (LHTD之150%-250%)
吲達帕胺	1.25	1.25 (LHTD之100%)或 2.5 (LHTD之200%)	1-1.875 (LHTD之80%-150%) ; 1-1.5 (LHTD之80%-120%) ; 1.125-1.375 (LHTD之90%-110%) ; 或 1.875-3.125 (LHTD之150%-250%)
厄貝沙坦	75	75 (LHTD之100%)或 150 (LHTD之200%)	60-112.5 (LHTD之80%-150%) ; 60-90 (LHTD之80%-120%) ; 67.5-82.5 (LHTD之90%-110%) ; 或 112.5-187.5 (LHTD之150%-250%)
替米沙坦	20	20 (LHTD之100%)或 40 (LHTD之200%)	16-30 (LHTD之80%-150%) ; 16-24 (LHTD之80%-120%) ; 18-22 (LHTD之90%-110%) ; 或 30-50 (LHTD之150%-250%)

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻

斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的100%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的200%取代。在一

些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的100%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約

100%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的200%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑(例如，噻嗪利尿劑或類噻嗪利尿劑)及鈣離子通道阻斷劑之劑量各自獨立地為該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高

血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑之劑量各自獨立地為該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑之劑量各自獨立地為該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高血壓治療劑量

(LHTD)的約100%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約30 mg，吲達帕胺之劑量為約1 mg至約1.875 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3.75 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約24 mg，吲達帕胺之劑量為約1 mg至約1.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約18 mg至約22 mg，吲達帕胺之劑量為約1.125 mg至約1.375 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.25 mg至約2.75 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約20 mg，吲達帕胺之劑量為約1.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約30 mg，氯噻酮之劑量為約20 mg至約37.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3.75 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約24 mg，氯噻酮之

劑量為約20 mg至約30 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約18 mg至約22 mg，氯噻酮之劑量為約22.5 mg至約27.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.25 mg至約2.75 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約20 mg，氯噻酮之劑量為約25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

調配物

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑分別提供於單獨的調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之兩者提供於一種調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體及利尿劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑及鈣離子通道阻斷劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，利尿劑及鈣離子通道阻斷劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物適合於經口投與。

其他適合之調配物包括(但不限於)適用於經直腸、局部、頰內、非經腸(例如，皮下、肌內、皮內或靜脈內)、經直腸、經陰道或噴霧投與之彼等調配物，但在任何給定情況下，最合適之投與形式將取決於治療病狀之

程度及嚴重性，以及取決於正使用之特定化合物之性質。舉例而言，所揭示之組合物可調配為單位劑量。

例示性醫藥組合物可以醫藥製劑形式，例如以固體、半固體或液體形式使用，其包括所揭示化合物中之一或多者作為活性成分，與適用於外部、經腸或非經腸施用之有機或無機載劑或賦形劑一起呈混合物形式。活性成分可與例如常用無毒、醫藥學上可接受之載劑混合，該等載劑用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液、以及適合於使用之任何其他形式。活性目標化合物以足以對疾病之過程或狀況產生所需效果的量包括於醫藥組合物中。

對於製備諸如錠劑之固體組合物，可將主要活性成分與醫藥載劑(例如習知製錠成分，諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠)及其他醫藥稀釋劑(例如水)混合以形成含有所揭示化合物或其無毒之醫藥學上可接受之鹽之均質混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均質時，意謂活性成分均勻分散於整個組合物中，使得組合物可易於再分為同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物)中，本發明組合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，該等載劑諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下中之任一者：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液延遲

劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；(7)濕潤劑，諸如乙醯乙醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將相似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製備。可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。可藉由在合適機器中將經惰性液體稀釋液濕潤之本發明組合物之混合物模製來製得模製錠劑。在一些實施例中，膠囊係藉由將錠劑囊封於硬質明膠膠囊(例如，上囊封)中來製備。錠劑及其他固體劑型(諸如，糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒)可視情況藉由溶衣及殼層，諸如腸溶衣及醫藥學調配領域熟知之其他溶衣來得到或製備。

在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物之血管收縮素II受體阻斷劑可經血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE抑制劑)替換。合適的血管收縮素轉化酶抑制劑之實例包括(但不限於)貝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、賴諾普利、莫西普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、群多普利或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血

壓治療劑量之約90%至約110%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約100%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之

約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約50%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約66%。

治療方法

本文中所描述之醫藥組合物適用於治療有需要之個體之高血壓。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)小於約140 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)小於約135 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg或更大。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg至約20 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg至約30 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg、約11 mmHg、約12 mmHg、約13 mmHg、約14 mmHg、約15 mmHg、約16 mmHg、約17 mmHg、約18 mmHg、約

19 mmHg或約20 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg、約11 mmHg、約12 mmHg、約13 mmHg、約14 mmHg、約15 mmHg、約16 mmHg、約17 mmHg、約18 mmHg、約19 mmHg、約20 mmHg、約21 mmHg、約22 mmHg、約23 mmHg、約24 mmHg、約25 mmHg、約26 mmHg、約27 mmHg、約28 mmHg、約29 mmHg或約30 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)小於約90 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)小於約85 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg或更大。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg至約10 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg至約15 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg、約6 mmHg、約7 mmHg、約8 mmHg、約9 mmHg或約10 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg、約6 mmHg、約7 mmHg、約8 mmHg、約9 mmHg、約10 mmHg、約11 mmHg、約12 mmHg、約13 mmHg、約14 mmHg或約15 mmHg。

在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之利尿劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之鈣離子通道阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降

低。

在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之利尿劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之鈣離子通道阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。

在一些實施例中，在相較於經醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之利尿劑之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之鈣離子通道阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。

在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於或等於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之組合所獲得的降低，其中血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑各自之劑量為最低高血壓治療劑量的約50%。在一些實施例

中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於或等於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之組合所獲得的降低，其中血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑各自之劑量為最低高血壓治療劑量的約50%。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者的組合進行治療時，治療使得更長期耐受性及減小副作用的風險，其中血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑各自之劑量為最低高血壓治療劑量的約50%。

在一些實施例中，治療為高血壓之初始或一線治療。在一些實施例中，個體在治療之前具有極輕度之血壓升高。在一些實施例中，個體在治療之前未進行任何先前高血壓療法。在一些實施例中，個體在治療之前具有極輕度之血壓升高，且在治療之前未進行任何先前高血壓療法。

本揭示案認為在一些實施例中使用本文所揭示之醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑提供有益治療效果，其包括(但不限於)血壓顯著降低、在具有輕度血壓升高之個體中血壓顯著降低、更長期耐受性及副作用之風險減小。本揭示案認為在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物中除去脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合提供有益的治療效果，其包括(但不限於)血壓顯著降低、在具有輕度血壓升高之個體中血壓顯著降低、更長期耐受性及副作用之風險減小。

本文亦認為在一些實施例中，相較於包含各自組分為最低高血壓治療劑量之100%之血管收縮素II受體阻斷劑(諸如洛沙坦)、利尿劑(諸如氫氯噻嗪)及鈣離子通道阻斷劑(胺氯地平苯磺酸鹽)之三重組合，包含各自組分為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%之血管收縮素II受體阻斷

劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑的本文中所描述之三重組合提供顯著較大的血壓(諸如，收縮壓、舒張壓或兩者)降低。在一些實施例中，相較於包含各自組分為最低高血壓治療劑量之100%之血管收縮素II受體阻斷劑(諸如洛沙坦)、利尿劑(諸如氫氯噻嗪)及鈣離子通道阻斷劑(胺氯地平苯磺酸鹽)的三重組合，包含各自組分為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑的本文中所描述之三重組合提供顯著較大的血壓(諸如，收縮壓、舒張壓或兩者)降低。

本文亦認為在一些實施例中，相較於包含作為血管收縮素II受體阻斷劑之洛沙坦、噻嗪利尿劑(諸如氫氯噻嗪)及鈣離子通道阻斷劑(胺氯地平苯磺酸鹽)之三重組合，包含各自組分為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%之替米沙坦、類噻嗪利尿劑及鈣離子通道阻斷劑的本文中所描述之三重組合提供顯著較大的血壓(諸如，收縮壓、舒張壓或兩者)降低。在一些實施例中，相較於包含作為血管收縮素II受體阻斷劑之洛沙坦、噻嗪利尿劑(諸如氫氯噻嗪)及鈣離子通道阻斷劑(胺氯地平苯磺酸鹽)之三重組合，包含各自組分為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%之替米沙坦、類噻嗪利尿劑及鈣離子通道阻斷劑的本文中所描述之三重組合提供顯著較大的血壓(諸如，收縮壓、舒張壓或兩者)降低。

實例

實例1：接受抗高血壓藥物組合之自發性高血壓大鼠之心血管量測

概述

此研究之目的為評估血管收縮素II受體阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑及利尿劑(噻嗪利尿劑或類噻嗪利尿劑)之三種不同組合對血壓之比較效果。主要目的為分析利用相同類別之不同藥物之組合之效果中是否存在差異，

及利用包括極低劑量(亦即低於批准及製造之最低劑量的劑量，諸如處於最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%之彼等劑量)之不同劑量的相同藥物之組合之間是否存在差異。

所研究之特定組合為：

- 組合1：替米沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽及吲達帕胺，皆以最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%或FDA推薦常用維持劑量之四分之一(對應於替米沙坦10 mg、胺氯地平苯磺酸鹽1.25 mg及吲達帕胺0.625 mg)；
- 組合2：替米沙坦、胺氯地平及吲達帕胺，皆以最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%或FDA推薦常用維持劑量之二分之一(對應於替米沙坦20 mg、胺氯地平苯磺酸鹽2.5 mg及吲達帕胺1.25 mg)；以及
- 組合3：洛沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽及氫氯噻嗪，皆以最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%或FDA推薦常用維持劑量之二分之一(對應於洛沙坦25 mg、胺氯地平苯磺酸鹽2.5 mg及氫氯噻嗪12.5 mg)。

研究實施於自發性高血壓大鼠(SHR)中，該等大鼠為用於高血壓研究之最常使用動物模型(參看：Pinto YM,Paul M,Ganten D .「Lessons from rat models of hypertension:from Goldblatt to genetic engineering」.*Cardiovascular Research*.**39**(1):77-88.)。針對六種抗高血壓藥劑中之每一者，使用標準類比方法及來自C_{max}及AUC上所出版之文獻之資料來計算藥物劑量。每一動物以拉丁方設計(Latin square design)受到各藥物組合之單次給藥。

方法

以下作用於以下研究之媒劑：pH 8+/-0.2之內含0.5%甲基纖維素(w/v)及0.25%聚山梨醇酯80 (v/v)之25 mM磷酸酯緩衝液。

以下動物用於研究：自發高血壓大鼠(株系：SHR/NCrl)。大鼠獲自 Charles River Laboratories, Inc., Kingston, New York。初始給藥之年齡為大約12週。13隻雄性大鼠用於環境適應。8隻雄性大鼠用於研究。動物由籠卡及刺紋標識。

遙測植入：動物經植入有用於收集血壓及心跳速率資料之資料科學國際傳輸器(HD-S10)。動物未經投與劑量調配物直至手術後至少10天。

住所：動物係分別地圈養於配備有水瓶之實心底部籠子中。

膳食：除非另外規定，否則任意提供Teklad Global Diet-Rodent 2014 (Envigo RMS, Inc.)。在一些情況下，若有健康狀況指示，則動物以此膳食的餐食形式餵養。

水：任意提供綠地城市用水(Greenfield city water)。

污染物：膳食、水或寢具(若適用)中不存在將干擾此研究之含量的已知污染物。

環境：對於動物房間之環境控制經設置為保持以下房間條件：20℃至26℃之溫度範圍、30%到70%之相對濕度及12小時亮/12小時暗循環。

環境適應(給藥前階段)：環境適應階段最多為1週。

環境及膳食富集：動物經提供各種籠富集裝置及膳食富集(不要求分析)。

隨機化：基於給藥前階段平均動脈壓值任意地選擇動物。

下表展示用於研究之大鼠的群指示：

表3.

群組	雄性大鼠之數量	第1天	第8天	第15天	第22天
1	1	組合1	媒劑	組合3	組合2
2	1	組合2	組合3	媒劑	組合1
3	1	組合3	組合1	組合2	媒劑

群組	雄性大鼠 之數量	第1天	第8天	第15天	第22天
4	1	媒劑	組合2	組合1	組合3
5	1	媒劑	組合3	組合2	組合1
6	1	組合3	組合1	媒劑	組合2
7	1	組合2	媒劑	組合1	組合3
8	1	組合1	組合2	組合3	媒劑

下表展示研究中之劑量水準：

表4.

測試物		劑量	劑量濃度	劑量體積
		(毫克/公斤/ 天)	(mg/mL)	(mL/kg)
組合1	替米沙坦	0.17	0.017	10
	胺氯地平苯磺酸鹽	0.22	0.022	
	吲達帕胺	0.08	0.008	
組合2	替米沙坦	0.34	0.034	10
	胺氯地平苯磺酸鹽	0.44	0.044	
	吲達帕胺	0.16	0.016	
組合3	胺氯地平苯磺酸鹽	0.44	0.044	10
	洛沙坦鉀	0.31	0.031	
	氫氯噻嗪	1.74	0.174	
媒劑	含0.5%甲基纖維素(w/v)、0.25%聚山梨醇酯80(v/v)之磷酸酯緩衝液，pH 8 +/- 0.2	0	0	10

給藥步驟：對於組合1、2及3，每一測試組合調配物係在每給藥日新鮮製備。將一部分媒劑 (大約80%)添加至測試組合調配物中且混合直至製劑為均質的。若未獲得均質懸浮液或溶液，則添加1N NaOH及/或1 N HCl來調節至pH 9+0.2。添加剩餘媒劑且藉由攪拌棒混合。在室溫下持續地攪拌測試組合調配物且在給藥前大約30分鐘及整個給藥過程中避光。將測試組合調配物避光儲存，在設置為保持2℃至8℃之冰箱中攪拌。

給藥步驟：對於給藥前操作，給藥之前使測試組合調配物平衡至近似室溫至少30分鐘。以10 mL/kg的體積對動物進行給藥，且實際給藥體積基於最近體重。經口管飼用於投與劑量。給藥間隔為在第1天、第8天、

第15天及第22天每日一次。劑量投與之後，根據標準操作步驟處理剩餘測試組合調配物。

遙測收集：在無提前授權的情況下，在遙測資料收集之前及遙測資料收集期間，動物不會即刻受到干擾或操控。此類干擾包括(但不限於)籠型改變、寢具改變、擦洗、衛生清潔或將干擾對於收集心血管遙測資料重要之天然安靜環境的任何事情。

動物觀察：每天上午對每一隻大鼠進行一次觀察。記錄任何異常發現。觀察大鼠之死亡、異常及疼痛或痛苦跡象。亦標記在不定期觀察週期期間所觀察到的任何異常發現。

體重：在給藥前階段及每一計劃給藥之前期間至少一次獲得體重。若適宜，則記錄額外體重以監測動物健康狀況。動物裝有傳輸器：出於劑量計算目的，在收集體重之前使用代表性傳輸器及引線以標出皮重平衡。

遙測資料收集：動脈壓原始信號以500 Hz之取樣速率數位化。給藥前及給藥階段中之導出參數相同。對於給藥前資料收集，檢查所有植入遙測裝置之信號一致性且驗證遙測信號可接收用於分析。信號檢查由自考慮用於研究之每一隻大鼠獲得的至少一種遙測記錄組成。連續地記錄遙測資料約24小時。審查遙測資料以測定大鼠是否合格用於研究。資料保留於研究記錄中且用於計算標稱24小時平均動脈壓平均值以支持隨機化動物選擇。對於給藥階段資料收集，在給藥前至少90分鐘開始之給藥階段至給藥後大約48小時期間收集連續遙測資料。

標稱給藥時間：遙測收集時間點係基於所有動物之單個標稱給藥時間。對於給藥階段之每一天之標稱給藥時間為各電腦針對彼計算上之所有動物所記錄的當天給藥之第一半動物的給藥結束時間。

遙測資料評估：分析且報告遙測參數，包括心跳速率(跳動/分鐘)、收縮壓(mmHg)、舒張壓(mmHg)、平均動脈壓(mmHg)及動脈脈衝壓(mmHg)。在1分鐘樣本中分析在給藥階段期間由Ponemah產生的遙測資料。資料以15分鐘的平均值處理且提供以資料審閱。15分鐘平均資料藉由格化儲存至以下分析週期中來進一步平均化：

- 週期1：給藥後0.5至2小時；
- 週期2：給藥後2至4小時；
- 週期3：給藥後4至8小時；
- 週期4：給藥後8至12小時；
- 週期5：給藥後12至20小時；
- 週期6：給藥後20至32小時(第二亮循環)；以及
- 週期7：給藥後之32至44小時(第二暗循環)。

分析

使用植入的遙測裝置歷時44小時週期量測血壓。主要結果為收縮壓。

使用所有可獲得的資料點進行統計分析，加權以反映量測值之不均勻時序。使用具有引導產品自回歸相關性結構之混合模型(SAS 9.4, SAS Institute, Cary, NC)使用治療之間的估算差值來計算對治療效果之評估以解釋隨時間重複的個體內之量測值。

結果

八個動物開始研究；然而，一個動物體內之遙測傳輸器故障。因此，全部資料獲自七個動物。

下表展示治療之間的收縮BP(mmHg)的差值：

表5.

比較	含量	評估值(95% CI)	P值
治療之間的總體差值			0.0004
收縮BP (95% CI)	對照	177.4 (174.4 - 180.3)	--
	組合1	172.1 (169.3 - 174.9)	--
	組合2	169.0 (166.1 - 171.9)	--
	組合3	175.4 (172.5 - 178.3)	--
治療比較	對照vs組合1	-5.3 (-8.7 - 1.8)	0.0048
	對照vs組合2	-8.4 (-11.5 - 5.2)	<.0001
	對照vs組合3	-2.0 (-5.6 - 1.7)	0.2663
	組合1 vs組合2	-3.1 (-6.5 - 0.3)	0.0720
	組合1 vs組合3	3.3 (0.3 - 6.3)	0.0342
	組合2 vs組合3	6.4 (3.0 - 9.8)	0.0009

圖1展示整個治療時段中之平均收縮壓(mmHg)。圖2展示整個治療時段中之平均舒張壓(mmHg)。圖3展示整個治療時段中之平均心跳速率。

在此非限制性實例中，結果表明相較於組合3，組合1產生收縮壓的顯著較大降低，且相較於組合3或組合1，組合2產生收縮壓的顯著較大降低。此等差值保持在完整的44小時觀察週期。結果表明相較於組合3，組合1及組合2皆產生收縮壓的顯著較大降低。此等差值保持在完整的44小時觀察週期。對於DPB降低，三種組合之間存在相似差值，而對於心跳速率，組合之間無差值。

在此非限制性實例中，此等結果表明替米沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽、吲達帕胺組合與洛沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽、氫氯噻嗪組合之間的出人意料之差值。特定言之，相較於洛沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽及氫氯噻嗪之組合，以等量或更低劑量之替米沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽及吲達帕胺組合產生血壓的顯著較大降低。由於胺氯地平苯磺酸鹽劑量在組合2與組合3中相同，結果表明當與胺氯地平苯磺酸鹽並行提供時，特定血管收縮素II

受體阻斷劑及特定利尿劑(諸如，噻嗪利尿劑對比類噻嗪利尿劑)之效果的先前未知差值。

實例2：用於治療高血壓之三重組合組合物療法

方法

此研究為隨機、安慰劑對照、雙盲交叉試驗。研究分為三個階段。在第一階段(4週)期間，參與者隨機(1:1)接受三重組合組合物療法或安慰劑。之後為兩週清除(安慰劑)且隨後參與者交叉至相對組來接受另一治療四週。參與者係自社區、主要經由澳大利亞悉尼西部的社區一般診所(general practices)招募。

參與者

參與者為符合條件的，若其符合以下入選準則：1)18歲及超過18歲之成年人，2)在各別天2次讀取診室SBP>140mmHg及/或DBP>90mmHg；附加基線動態SBP>135及/或DBP>85；3)未對高血壓進行醫學治療。排除準則包括：對於三重組合組合物中之一或多種組分藥劑無明確禁忌；負責臨床醫師認為當前療法的變化將置患者於危險；嚴重或惡性高血壓；懷孕；不能提供知情同意書；以及預見預期壽命小於3個月之醫學疾病。

介入

對於此等研究，將對各組分於最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%之三重組合或各組分於最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%之三重組合進行測試。

若研究係對各組分於最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%之三重組合進行測試，則測試組合物如下。三重組合組合物為含有特定量的三種以下

組分之單一囊封丸劑：替米沙坦10 mg，胺氯地平苯磺酸鹽1.25 mg及吲達帕胺0.625 mg。安慰劑膠囊看似相同且含有與三重組合組合物中之彼等相似重量之安慰劑錠劑。

若研究係對各組分於最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%之三重組合進行測試，則測試組合物如下。三重組合組合物為含有特定量的三種以下組分之單一囊封丸劑：替米沙坦20 mg，胺氯地平苯磺酸鹽2.5 mg及吲達帕胺1.25 mg。安慰劑膠囊看似相同且含有與三重組合組合物中之彼等相似重量之安慰劑錠劑。

在整個試驗中，參與者經投與單一丸劑、三重組合組合物或安慰劑。患者受指示於每天同一時間服用錠劑且鼓勵在早上服用錠劑，但每天之時間(早上或晚上)隨患者的偏好。

所有試驗藥品係由TGA-cGMP (優良藥品製造規範認證之澳大利亞治療藥品，Therapeutic Goods Australia-certificate of Good Manufacturing Practice)授權製造設施製備。若適宜，藉由使用丸劑分割裝置，在無壓碎下，將劑量強度減半來獲得低強度劑量，且經稱重以確保減半劑量之準確度。隨後該低強度劑量使用明膠膠囊(DBCaps-Capsugel)囊封。該膠囊儲存於清涼乾燥場所中且使用溫度記錄儀監測直至分配為止。

研究工作人員及參與者皆對治療分配不知情。除了研究藥物之外，向所有參與者提供如高血壓管理指導原則所推薦之關於更健康生活方式選擇的教育。

隨機化

電腦輔助式隨機化順序由統計學家產生及供應至醫藥學包裝公司。調研助理、招募組、研究者對此順序不知情。對於各患者，亦即分配的隨

機化編號，丸劑包裝成對應於研究之三個階段的三個防止兒童開啟(child-resistant)包裝。所有包裝具有相同外觀，確保患者及調研人員不知情。隨後，藥物包裝按組織順序來開處方。

結果及資料收集

使用動態血壓監測(ABP)，主要結果為在4週時平均24小時收縮壓降低。次要結果包括：

- a.在4週時，平均24小時舒張壓，及日間及夜間SBP及DBP降低
- b.如藉由標準化自動化血壓計所量測，診室SBP及DBP降低
- c.在4週時，與對照血壓的比例經界定為<135/85 mmHg 24小時BP及<140/90 mmHg診室BP
- d.根據實驗室參數之不良跡象及預先指定不良跡象：轉胺酶(ALT/AST)上升超過正常上限之3倍或若已知基線水準待升高，則倍增；如根據血清肌酐估算，估算腎小球濾過率下降達>20%；鈉、鉀及尿酸含量
- e.評估可接受性及耐受性

患者將經受24小時ABP監測4次-基線(停用研究藥物)、4週(進行階段1藥物)、6週(進行安慰劑)及10週(進行階段3藥物)。為使不適最小化，實驗室可參考患者之ABP。根據製造商說明書，ABP單元由實驗室在常規間隔時校準。為使可變性最小化，使用同一品牌裝置自同一收集中心重複跟蹤讀取。參與者報銷名義金額以支付行程及停車費用。為參與者無償提供研究藥劑及調查。使用OMRON T9P (HEM-759-C1)在每次問診時記錄三次診室BP。將第二次及第三次讀取值平均化用於研究分析。另外，在第4週時10名患者將經受血液測試以分析生物化學副作用，施以臨床副作用調

查表，且根據自報導及丸劑計數評估順應性。在完成此調查表時，患者將仍對其治療分配不知情。

在研究結束時，亦評估藥物可接受性及耐受性。記錄所有不良跡象。另外，特別詢問可能與血壓降低藥劑相關聯之臨床不良跡象：眩暈、視覺模糊、暈厥/崩潰、胸痛/心絞痛、呼吸短促、咳嗽、喘息、足水腫、皮膚皮疹、發癢。

試驗具有簡化資料安全及管理委員會，該委員會具有對臨床藥品、試驗及統計資料具有專項知識之兩名核心成員。當10名患者隨機分組至試驗時，召集單獨會議以審閱安全性，且建議研究繼續。

統計考慮因素

考慮到跟蹤損失10%之可能性，計劃規模為50名患者的樣本以在 $p=0.05$ 時提供90%電力來偵測干預與對照之間的12 mmHg之SBP差值，假設患者內之SD差12 mmHg。

統計方式

分析係在意向治療的基礎上進行的。所有測試為雙面且 α 之標稱含量為5%。所有統計分析皆未針對預後共變量進行調整。吾人將使用整個時段期間關於服用丸劑(劑量)及錯過劑量之資料報導對研究藥物之順應性。

線形混合模型用於根據Kenward及Roger方法(Kenward MG,Roger JH. The use of baseline covariates in crossover studies. *Biostatistics* 2010;11(1):1-17.)估算關於血壓自各治療期之基線的變化的治療效果。為恰當調節基線含量，在各治療期(第0週、第6週)開始時收集，此方法使用所有量測值(兩個週期中之基線及跟蹤)作為結果，但解釋個體內之量測值之間的共變量(Liu GF,Lu K,Mogg R,Mallick M,Mehrotra DV.Should

baseline be a covariate or dependent variable in analyses of change from baseline in clinical trials? Stat Med 2009;28(20):2509-30)。表示週期之變量(第一/第二)、量測值之類型(基線/最終)與所接受治療(安慰劑/三重組合組合物)之間的線形對比產生相較於安慰劑，三重組合組合物對於血壓變化之效果的無偏估計。所有可獲得資料包括於該模型中，未估算遺漏資料。若患者遺漏一週期之資料，則使用可獲得週期的資料。僅對包括具有獲自兩個週期之資料的患者進行敏感性分析以查看治療效果是否改進。亦調節理想用於較小樣本規模之Kenward及Roger (2009)之共同特性自由度(Kenward MG,Roger JH.An improved approximation to the precision of fixed effects from restricted maximum likelihood.Computational Statistics&Data Analysis 2009;53(7):2583-95)。

延期測試將依序使用主要結果之不成對的t-測試作為效果。週期效果藉由使用配對t-測試將來自同一患者之第1週期中之主要結果與第2週期中之主要結果進行比較來測試。敏感性分析亦使用普通配對t-測試來將來自同一患者之不同週期(不同治療)之間的主要結果進行比較來執行，忽略各週期之基線含量。

類似於主要終點對具有基線值(例如，日間/夜間動態SBP/DBP)之連續次要終點進行分析。藉由配對t-測試對各週期中不具有基線值之其他連續變量進行分析。報導所有不良跡象之計數及百分比。如敏感性分析，在全部情況(亦即，用於各量測週期之完整資料)重複該等分析。

測試治療效果與年齡(≤ 60 歲對比 > 60 歲)、性別及BMI ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$ 對比 $< 30 \text{ kg/m}^2$)之相互作用。亦實施對於各變化之子組分析。所有分析使用SAS 9.4 (Cary,NC,USA)軟體來實施。

實例3：三重組合對比標準劑量單藥療法對於治療高血壓之比較研究

目的

此研究之主要目的為調查在雙重盲隨機分組對照試驗中，在患有高血壓之患者中，相較於根據當前指導原則之初始化標準劑量單藥療法，是否起始用三重組合療法治療將更有效地降低血壓，且具有較小副作用。次要目的為評估相較於標準護理，此方法是否為安全的且具有較小副作用。

研究設計

此將係對患有1級及2級原發性高血壓之650名患者的為期12週之雙盲隨機分組對照試驗(1:1)。個體將藉由基於中央電腦之隨機化服務隨機分組來用三重組合組合物或根據當前澳大利亞高血壓指導原則之血管收縮素受體阻斷劑(ARB)並視需要選擇添加鈣離子通道阻斷劑(CCB)進行初始治療。在12週時，使用標準化自動化血壓計，主要結果將為平均收縮壓降低。次要結果將包括：在6週、12週時與對照血壓之比例、動態血壓(ABP)量測及耐受性/出現不良跡象。

合格準則

入選準則如下：

- 成年人(≥ 18 歲)
- 未經治療或當前未進行治療(過去4週未採取治療)，或服用一種BP降低藥物(血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、 β 阻斷劑、醛固酮拮抗劑、 α 阻斷劑)
- 在相隔超過一週之兩個時刻所記錄之SBP 140-179 mmHg及/或DBP 90-109 mmHg
- 量測中之至少一者應由研究人員藉由研究自動記錄

BP裝置OR記錄在24小時動態BP監測時日間平均值SBP ≥ 135 mmHg
及/或DBP ≥ 85 mmHg

-此等量測中之至少一者應為近期的(在過去12週)

-24小時動態BP監測日間平均值SBP ≥ 135 mmHg及/或DBP ≥ 85
mmHg-12週內隨機記錄

淘汰準則如下：

-對替米沙坦、胺氯地平或吲達帕胺具有禁忌

-造成高血壓之次要證據(例如)腎動脈狹窄；顯著腎臟損傷(eGFR
<50)、升高的血清鉀(上文實驗室正常限制)

-懷孕、母乳哺育及/或可能生育及未在整個研究中使用醫療可接受之
避孕形式(藥理學或阻擋方法)之女性

-在研究組/主治醫師觀點中可能干擾研究進行，包括結果評定之伴隨
疾病、身體損害或精神病狀

-參與並行干預醫學調查或臨床試驗。處於觀測、自然病史及/或流行
病研究未涉及干預之患者為符合條件的。

-參與者負責主要護理或其他負責醫師認為其不適合參與來轉變當前
單藥療法

-不能或不願提供書面知情同意書

-不能完成包括24小時動態BP之研究步驟

-對於組合療法之明確指示

研究治療

對於此等研究，將對具有各組分為最低高血壓治療劑量(LHTD)之
50%之三重組合或具有各組分為最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%之三

重組合進行測試。

若研究對具有各組分為最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%之三重組合進行測試，則測試組合物如下。符合入選準則之患者將隨機分組至：1) 包含以下三種組分-替米沙坦10 mg，胺氯地平苯磺酸鹽1.25 mg及吲達帕胺0.625 mg之組合丸劑；或2)替米沙坦40 mg。

若研究對具有各組分為最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%之三重組合進行測試，則測試組合物如下。符合入選準則之患者將隨機分組至：1)包含以下三種組分-替米沙坦20 mg，胺氯地平苯磺酸鹽2.5 mg及吲達帕胺1.25 mg之組合丸劑；或2)替米沙坦40 mg。

將要求當前進行單藥療法之患者停止其治療同時採用本研究治療。在6週時，若任一組中BP大於140/90 mmHg，則研究人員將添加胺氯地平苯磺酸鹽(5 mg)。

結果

主要結果將為在12週時對於基線值所調節之群組平均自動化診室收縮壓之間的差值。

次要結果包括以下：

-24小時動態血壓量測

a.在12週時群組平均24小時SBP及DBP之間的差值

b.0至12週群組24小時SBP及DBP中的平均變化之間的差值

c.在12週時群組平均日間SBP及DBP之間的差值，在12週時群組平均夜間SBP及DBP之間的差值

d.群組日間、夜間及24小時BP負荷之間的差值(高於正常白天、夜晚及24小時值之血壓曲線下方之百分比區域，根據NHFA高血壓管理指南

2008)

e.群組之非杓型百分比(根據NHFA高血壓管理指南2008，夜間BP不低於平均日間BP超過10%)及BP可變性係數(O'Brien, E., G. Parati及G. Stergiou, Hypertension, 2013. 62(6): 第988-94頁)之間的差值。

-三重群組對比對照群組中之其他血壓量測：

a.基線至12週的平均舒張壓變化，

b.在6週及12週時之高血壓對照(與SBP <140 mmHg及DBP <90 mmHg之%)，

c.在6週時之要求升壓治療之百分比

d.BP對照(如上所定義)及無不良跡象兩者之百分比。

e.群組SBP及DBP可變性之間的差值

-耐受性

a.群組潛在地相關副作用(眩暈、視覺模糊、暈厥/崩潰/跌倒、胸痛/心絞痛、呼吸短促、咳嗽、喘息、踝水腫、皮膚皮疹、發癢、痛風、高血鉀症、低血鉀症、低鈉血症、其他)之間的差值

b.群組平均鉀、尿酸、血糖、膽固醇分數(cholesterol and fractions)、ALT、AST、UACR(尿白蛋白與肌酐比率)及肌酐含量之間的差值

c.群組參與撤回治療之間的差值

統計方法

對研究結果之所有分析將根據意向治療原理來實施。對12週時之收縮壓(SBP)之變化的主要分析將使用對包括治療組及基線SBP作為共變數之共變數(ANCOVA)分析來執行。將類似地分析連續的次要結果。其他分

析將包括縱向模型中之6週及12週量測值兩者，縱向模型包括治療組、問診、及藉由問診相互作用之治療以及基線量測值。患者內相關性將使用廣義估算方程式來模型化。相似方式將應用於使用對數二項回歸代替線形回歸的二元終點(例如，高血壓對照)。此亦將為預定義子組分析，包括基線血壓、性別、年齡及高血壓治療病史。詳細分析計劃將在解除綁定之前產生。

實例4：醫藥組合物1

以下醫藥組合物藉由如下表中所示之特定組分及劑量製備。

表6.

藥劑	所提議的劑量 (mg)	所提議的劑量範圍(mg)
組合物A		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.25	1-1.5
氫氯噻嗪	6.25	5-7.5
替米沙坦	10	8-12
組合物B		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.25	1-1.5
吲達帕胺	0.625	0.5-0.75
替米沙坦	10	8-12
組合物C		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.25	1-1.5
氯噻酮	12.5	10-15
替米沙坦	10	8-12
組合物D		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.25	1-1.5
氯噻酮	12.5	10-15
厄貝沙坦	37.5	30-45

實例5：醫藥組合物2

以下醫藥組合物藉由如下表中所示之特定組分及劑量製備。

表7.

藥劑	所提議的劑量(mg)	所提議的劑量範圍(mg)
組合物E		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
氫氯噻嗪	8.25	7.5-10
厄貝沙坦	49.5	45-60
組合物F		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
吲達帕胺	0.825	0.75-1.0
厄貝沙坦	49.5	45-60
組合物G		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
氫氯噻嗪	8.25	7.5-10
替米沙坦	13.2	12-16
組合物H		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
吲達帕胺	0.825	0.75-1.0
替米沙坦	13.2	12-16
組合物I		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
氯噻酮	16.5	15-20
替米沙坦	13.2	12-16
組合物J		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
氯噻酮	16.5	15-20
厄貝沙坦	49.5	45-60

實例6：醫藥組合物3

以下醫藥組合物藉由如下表中所示之特定組分及劑量製備。

表8.

藥劑	所提議的劑量(mg)	所提議的劑量範圍(mg)
組合物K		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
氫氯噻嗪	12.5	10-18.75
厄貝沙坦	75	60-112.5
組合物L		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
吲達帕胺	1.25	1-1.875
厄貝沙坦	75	60-112.5

藥劑	所提議的劑量(mg)	所提議的劑量範圍(mg)
組合物M		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
氫氯噻嗪	12.5	10-18.75
替米沙坦	20	16-30
組合物N		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
吲達帕胺	1.25	1-1.875
替米沙坦	20	16-30
組合物O		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
氯噻酮	25	20-37.5
替米沙坦	20	16-30
組合物P		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
氯噻酮	25	20-37.5
厄貝沙坦	75	60-112.5

實施例

實施例1.一種醫藥組合物，其包含

- (a)血管收縮素II受體阻斷劑；
- (b)利尿劑；以及
- (c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。

實施例2.如實施例1之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含血壓降低活性劑之血壓降低組合，其中該等血壓降低活性劑由血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑組成。

實施例3.如實施例1或2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例4.如實施例1至3中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含β阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例5.如實施例1至4中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

實施例6.如實施例5之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含脂質調節劑。

實施例7.如實施例6之醫藥組合物，其中該脂質調節劑為阿托伐他汀、辛伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀或普伐他汀。

實施例8.如實施例6或7之醫藥組合物，其中該脂質調節劑為阿托伐他汀或辛伐他汀。

實施例9.如實施例5之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含血小板功能改變劑。

實施例10.如實施例9之醫藥組合物，其中該血小板功能改變劑為阿司匹靈、噻氯匹啶、二吡待摩、克羅匹多、阿昔單抗或布洛芬。

實施例11.如實施例9或10之醫藥組合物，其中該血小板功能改變劑為阿司匹靈。

實施例12.如實施例5之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含血清高半胱胺酸降低劑。

實施例13.如實施例12之醫藥組合物，其中該血清高半胱胺酸降低劑為葉酸、維生素B6、維生素B12或其組合。

實施例14.如實施例12或13之醫藥組合物，其中該血清高半胱胺酸降低劑為葉酸。

實施例15.如實施例1至14中任一者之醫藥組合物，其中該利尿劑為噻嗪利尿劑。

實施例16.如實施例15之醫藥組合物，其中該噻嗪利尿劑為阿爾噻嗪、苧氟甲噻嗪、氯噻嗪、環戊噻嗪、環噻嗪、氟硫噻嗪、氫氯噻嗪、氫氟噻嗪、美布噻嗪、甲氯噻嗪、多噻嗪、三氯甲噻嗪或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例17.如實施例16之醫藥組合物，其中該噻嗪利尿劑為氫氯噻嗪。

實施例18.如實施例1至14中任一者之醫藥組合物，其中該利尿劑為類噻嗪利尿劑。

實施例19.如實施例18之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆、芬噻唑或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例20.如實施例19之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。

實施例21.如實施例20之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。

實施例22.如實施例19之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為氯噻酮。

實施例23.如實施例1至14中任一項之醫藥組合物，其中該利尿劑為亨氏環利尿劑。

實施例24.如實施例23之醫藥組合物，其中該亨氏環利尿劑為呋喃苯胺酸、布美他尼、依地尼酸、乙氧唑啉、莫唑胺、奧唑啉酮、吡咯他尼、替尼酸、托拉塞米或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例25.如實施例1至14中任一項之醫藥組合物，其中該利尿劑為

二氯苯磺胺、胺氯吡脞、巴馬溴、甘露醇、乙醯偶氮胺、醋甲唑胺、螺內酯、胺苯喋啶或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例26.如實施例1至25中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平、二氫吡啶、樂卡地平、尼群地平、西尼地平、馬尼地平、米貝地爾、苧普地爾、巴尼地平、尼伐地平、加洛帕米、利多氟嗪、阿拉尼地平、多他利嗪、二丙維林或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例27.如實施例26之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例28.如實施例27之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例29.如實施例1至28中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦、替米沙坦、纈沙坦、坎地沙坦、依普羅沙坦、奧美沙坦、阿齊沙坦、洛沙坦或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例30.如實施例29之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦。

實施例31.如實施例29之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦。

實施例32.如實施例1至31中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約60%。

實施例33.如實施例32之醫藥組合物，其中該利尿劑為噻嗪利尿劑，

且該噻嗪利尿劑之劑量為噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例34.如實施例33之醫藥組合物，其中該噻嗪利尿劑為氫氯噻嗪，且該氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg。

實施例35.如實施例32之醫藥組合物，其中該利尿劑為類噻嗪，且該類噻嗪利尿劑之劑量為類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例36.如實施例35之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且該吲達帕胺之劑量為約0.625 mg。

實施例37.如實施例35之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為氯噻酮，且該氯噻酮之劑量為約12.5 mg。

實施例38.如實施例32之醫藥組合物，其中該利尿劑為亨氏環利尿劑，且該亨氏環利尿劑之劑量為亨氏環利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例39.如實施例32至38中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量為鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例40.如實施例39之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例41.如實施例32至40中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例42.如實施例41之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷

劑為厄貝沙坦，且該厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg。

實施例43.如實施例41之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，且該替米沙坦之劑量為約10 mg。

實施例44.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為氫氯噻嗪，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例45.如實施例44之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，氫氯噻嗪之劑量為約5 mg至約7.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例46.如實施例45之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例47.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為氫氯噻嗪，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例48.如實施例47之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，氫氯噻嗪之劑量為約5 mg至約7.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例49.如實施例48之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約10 mg，氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例50.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦、該利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平

苯磺酸鹽。

實施例51.如實施例50之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例52.如實施例51之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平之劑量為約1.25 mg。

實施例53.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例54.如實施例53之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例55.如實施例54之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約10 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例56.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為氯噻酮，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例57.如實施例56之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，氯噻酮之劑量為約10 mg至約15 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例58.如實施例57之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約10 mg，氯噻酮之劑量為約12.5 mg，及胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25

mg。

實施例59.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為氯噻酮，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例60.如實施例59之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，氯噻酮之劑量為約10 mg至約15 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例61.如實施例60之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，氯噻酮之劑量為約12.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例62.如實施例1至31中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約60%至約80%。

實施例63.如實施例62之醫藥組合物，其中該利尿劑為噻嗪利尿劑，且該噻嗪利尿劑之劑量為噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)之約66%。

實施例64.如實施例63之醫藥組合物，其中該噻嗪利尿劑為氫氯噻嗪，且該氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg。

實施例65.如實施例62之醫藥組合物，其中該利尿劑為類噻嗪利尿劑，且該類噻嗪利尿劑之劑量為類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

實施例66.如實施例65之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且該吲達帕胺之劑量為約0.825 mg。

實施例67.如實施例65之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為氯噻酮，且該氯噻酮之劑量為約16.5 mg。

實施例68.如實施例62之醫藥組合物，其中該利尿劑為亨氏環利尿劑，且該亨氏環利尿劑之劑量為亨氏環利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

實施例69.如實施例62至68中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量為鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

實施例70.如實施例69之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽的劑量為約1.65 mg。

實施例71.如實施例62至70中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

實施例72.如實施例71之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，且該厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg。

實施例73.如實施例71之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，且該替米沙坦之劑量為約13.2 mg。

實施例74.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為氫氯噻嗪，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例75.如實施例74之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，氫氯噻嗪之劑量為約7.5 mg至約10 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例76.如實施例75之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

實施例77.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為氫氯噻嗪，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例78.如實施例77之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，氫氯噻嗪之劑量為約7.5 mg至約10 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例79.如實施例78之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約13.2 mg，氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

實施例80.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例81.如實施例80之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，吲達帕胺之劑量為約0.75 mg至約1.0 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例82.如實施例81之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，吲達帕胺之劑量為約0.825 mg，且胺氯地平之劑量為約1.65 mg。

實施例83.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例84.如實施例83之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，吲達帕胺之劑量為約0.75 mg至約1.0 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例85.如實施例84之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約13.2 mg，吲達帕胺之劑量為約0.825 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

實施例86.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為氯噻酮，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例87.如實施例86之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，氯噻酮之劑量為約15 mg至約20 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例88.如實施例87之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約13.2 mg，氯噻酮之劑量為約16.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

實施例89.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為氯噻酮，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例90.如實施例89之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，氯噻酮之劑量為約15 mg至約20 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例91.如實施例90之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，氯噻酮之劑量為約16.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

mg。

實施例92.如實施例1至91中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例93.如實施例92之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例94.如實施例92之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例95.如實施例92之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例96.如實施例92至95中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例97.如實施例96之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例98.如實施例97之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例99.如實施例96之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例100.如實施例99之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例101.如實施例96之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例102.如實施例101之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例103.如實施例92至95中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任一者的劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例104.如實施例103之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例105.如實施例104之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

實施例106.如實施例103之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例107.如實施例106之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利

尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)之約200%取代。

實施例108.如實施例103之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例109.如實施例108之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

實施例110.如實施例1至91中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例111.如實施例110之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例112.如實施例110之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例113.如實施例110之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例114.如實施例110至113中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例115.如實施例114之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例116.如實施例115之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例117.如實施例114之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例118.如實施例117之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例119.如實施例114之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例120.如實施例119之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例121.如實施例110至113中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例122.如實施例121之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例123.如實施例122之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

實施例124.如實施例121之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例125.如實施例124之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)之約200%取代。

實施例126.如實施例121之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例127.如任何實施例126之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

實施例128：一種醫藥組合物，其包含

- (a)替米沙坦；
- (b)類噻嗪利尿劑；以及
- (c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。

實施例129：如實施例128之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、 β 阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽、脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

實施例130：如實施例128或129之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆、芬噻唑或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例131：如實施例130之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。

實施例132：如實施例131之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。

實施例133：如實施例128至132中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平、二氫吡啶、樂卡地平、尼群地平、西尼地平、馬尼地平、米貝地爾、苳普地爾、巴尼地平、尼伐地平、加洛帕米、利多氟嗪、阿拉尼地平、多他利嗪、二丙維林或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例134：如實施例133之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例135：如實施例134之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例136：如實施例128至135中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。

實施例137：如實施例136之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑之劑量為類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

實施例138：如實施例137之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且該吲達帕胺之劑量為約1.25 mg。

實施例139：如實施例136至138中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

實施例140：如實施例139之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

實施例141：如實施例136至140中任一項之醫藥組合物，其中該替米沙坦之劑量為替米沙坦之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

實施例142：如實施例141之醫藥組合物，其中該替米沙坦之劑量為約20 mg。

實施例143：如實施例136之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例144：如實施例143之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約16 mg至約24 mg，吲達帕胺之劑量為約1 mg至約1.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3 mg。

實施例145：如實施例143之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約20 mg，吲達帕胺之劑量為約1.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

實施例146.如實施例1至145中任一項之醫藥組合物，其中(a)、(b)及(c)經提供於一種調配物中。

實施例147.如實施例1至145中任一項之醫藥組合物，其中(a)、(b)及(c)經各自提供於單獨的調配物中。

實施例148.如實施例1至145中任一項之醫藥組合物，其中該(a)、(b)及(c)中之兩者經提供於一種調配物中。

實施例149.如實施例1至148中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。

實施例150.如實施例1至149中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適用於經口投與。

實施例151：一種治療有需要之個體之高血壓的方法，該方法包含投與如實施例1至150中任一項之醫藥組合物。

實施例152.如實施例151之方法，其中該治療使得收縮壓(SBP)小於約140 mmHg。

實施例153.如實施例150或151之方法，其中該治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg或更大。

實施例154.如實施例150至153中任一者之方法，其中該治療使得舒張壓(DBP)小於約90 mmHg。

實施例155.如實施例150至154中任一者之方法，其中該治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg或更大。

實施例156.如實施例150至155中任一者之方法，其中治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由該醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。

實施例157.如實施例150至156中任一者之方法，其中治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由該醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。

實施例158.如實施例150至157中任一者之方法，其中當相較於用該

醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，該治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。

實施例159.如實施例150至158中任一者之方法，其中該治療為高血壓之初始或一線治療。

實施例160.如實施例150至159中任一者之方法，其中該個體在治療之前未接受任何先前高血壓療法。

雖然已在本文中展示並描述本揭示案之較佳實施例，但對於熟習此項技術者應顯而易見，此等實施例僅以舉例方式提供。熟習此項技術者現將在不背離本揭示案之情況下想到許多變化、改變及取代。應理解，本文中所描述的本揭示案之實施例之各種替代例可在實踐本揭示案時使用。預期以下申請專利範圍界定本揭示案之範疇，且因此涵蓋在此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合物之用途，其用於製備治療高血壓之醫藥品，其中該醫藥組合物包含：

- (a)替米沙坦(telmisartan)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物；
- (b)吲達帕胺(indapamide)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物；及
- (c)胺氯地平苯磺酸鹽(amlodipine besylate)或其水合物；

其中替米沙坦之劑量為約16 mg至約24 mg，吲達帕胺之劑量為約1 mg至約1.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為2 mg至3 mg，且

其中該醫藥組合物不含血管收縮素轉化酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、 β 阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽、脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸(homocysteine)降低劑或其組合。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該替米沙坦之劑量為約20 mg。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該吲達帕胺之劑量為約1.25 mg。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該替米沙坦之劑量為約20 mg，該吲達帕胺之劑量為約1.25 mg，且該胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥組合物適合於經口投

與。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。

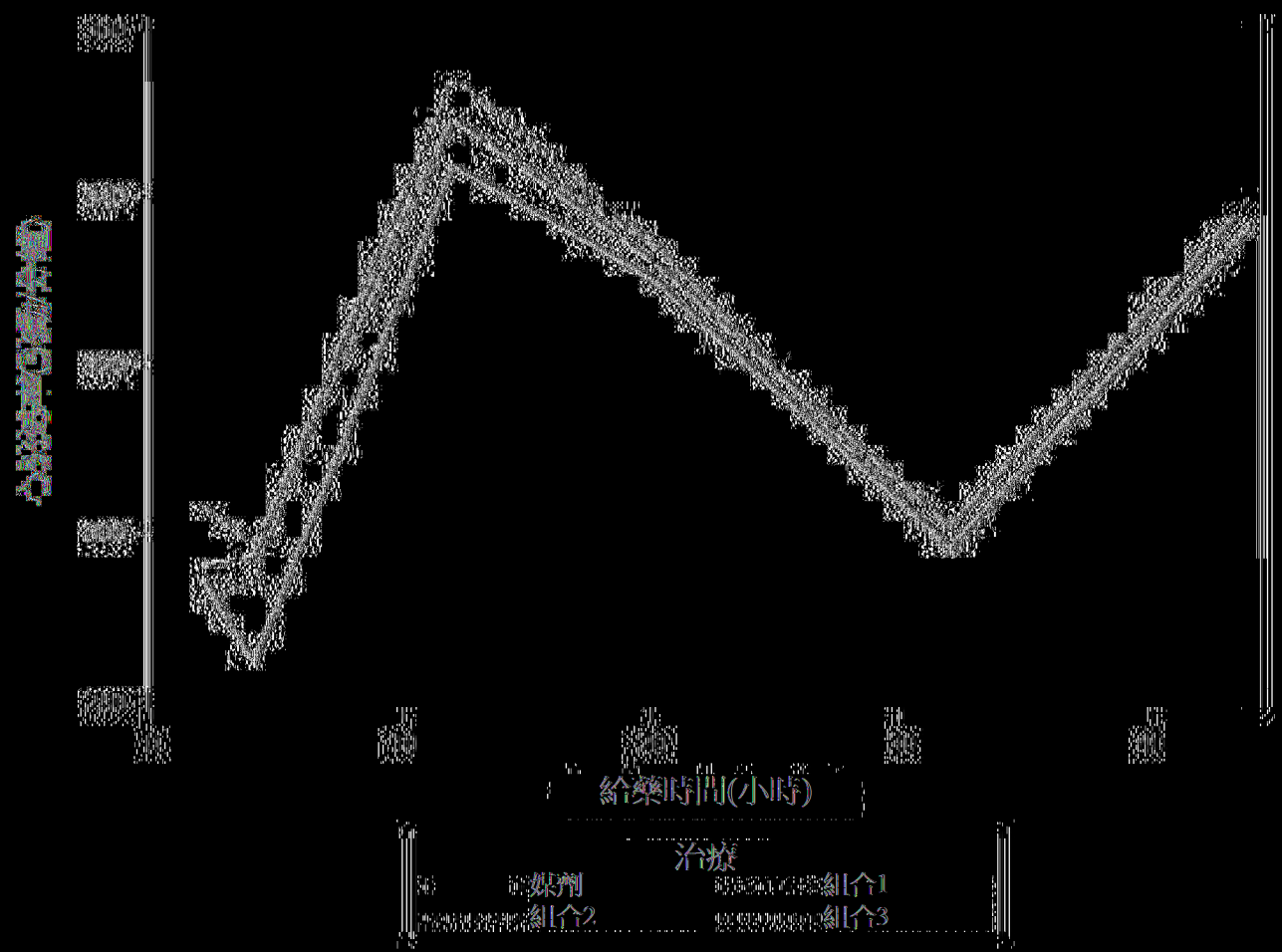
|(發明圖式)|



|(圖1)|



(圖2)



|(圖3)|

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療高血壓之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION

【技術領域】

本案係關於用於治療高血壓之組合物之技術領域。

【先前技術】

高血壓(High blood pressure)，亦稱作高血壓(hypertension)為可預防病態及死亡之主要原因，且公認降低血壓(BP)的治療為有益的。然而，如多個大規模群體研究證明，儘管可獲得過多之血壓降低藥品，但許多患者仍具有不良的血壓控制。對於不良血壓控制的促成因素包括不良黏著性、建議多個上調滴定步驟的複雜指導原則以及治療慣性。此外，大部分治療患者僅接受單藥療法，該單藥療法即使在增強副作用且減小耐受性的高劑量下仍具有有限效能。因此，存在對於降低高血壓有效且可耐受的新穎療法的需要。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含

(a)血管收縮素II受體阻斷劑；

(b)利尿劑；以及

(c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。

在一些實施例中，該醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制

劑或其醫藥學上可接受之鹽、 β 阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽、脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

在一些實施例中，該利尿劑為類噻嗪利尿劑。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特(mefruside)、氯非那胺、美托拉宗(metolazone)、美替克侖(meticrane)、希伯胺(xipamide)、吲達帕胺(indapamide)、氯索隆(clorexolone)、芬噻唑(fenquizone)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平(amlodipine)、硝苯地平(nifedipine)、地爾硫卓(diltiazem)、尼莫地平(nimodipine)、維拉帕米(verapamil)、伊拉地平(isradipine)、非洛地平(felodipine)、尼卡地平(nicardipine)、尼索地平(nisoldipine)、氯維地平(clevidipine)、二氫吡啶、樂卡地平(lercanidipine)、尼群地平(nitrendipine)、西尼地平(cilnidipine)、馬尼地平(manidipine)、米貝地爾(mibefradil)、苜普地爾(bepidil)、巴尼地平(barnidipine)、尼伐地平(nilvadipine)、加洛帕米(gallopamil)、利多氟嗪、阿拉尼地平(aranidipine)、多他利嗪(dotarizine)、二丙維林(diproteverine)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦(irbesartan)、替米沙坦(telmisartan)、鰐沙坦(valsartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、奧美沙坦(olmesartan)、阿齊沙坦(azilsartan)、洛沙坦(losartan)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，血

管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦。

在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)的劑量為各(a)、(b)以及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約60%。在一些實施例中，利尿劑為類噻嗪利尿劑，且類噻嗪利尿劑之劑量為該類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且吲達帕胺之劑量為約0.625 mg。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑的劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，及替米沙坦之劑量為約10 mg。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，利尿劑為吲達帕胺，且鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約10 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含

- (a)替米沙坦；
- (b)類噻嗪利尿劑；以及
- (c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。

在一些實施例中，該醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、 β 阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽、脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆、芬噻唑或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平、二氫吡啶、樂卡地平、尼群地平、西尼地平、馬尼地平、米貝地爾、苧普地爾、巴尼地平、尼伐地平、加洛帕米、利多氟嗪、阿拉尼地平、多他利嗪、二丙維林或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)以及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為該類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且吲達帕胺之劑量為約1.25 mg。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為該替米沙坦之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約20

mg。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約24 mg，吲達帕胺之劑量為約1 mg至約1.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約20 mg，吲達帕胺之劑量為約1.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

在一些實施例中，對於本文所揭示之醫藥組合物，(a)、(b)及(c)提供於一種調配物中。在一些實施例中，(a)、(b)及(c)各自提供於單獨的調配物中。在一些實施例中，(a)、(b)及(c)中之兩者提供於一種調配物中。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物適合於經口投與。

本發明亦提供一種治療有需要之個體之高血壓的方法，該方法包含投與本文所揭示之醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)小於約140 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg或更大。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)小於約90 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg或更大。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，該治療導致更長期耐受性且副作用之風險降低。在一些實施例中，治療為高血壓之初始或一線治療。在一些實施例中，個體在治療之前未接受任何先前高血壓療法。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其基本由以下組成

(a)血管收縮素II受體阻斷劑；

(b)利尿劑；以及

(c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其基本由以下組成

(a)血管收縮素II受體阻斷劑，諸如替米沙坦；

(b)類噻嗪利尿劑；以及

(c)鈣離子通道阻斷劑

其中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)以及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)的劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。

以引入方式併入

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各單獨的公開案、專利或專利申請案經特定及單獨地指示以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

本揭示之新穎特徵詳細闡明於隨附申請專利範圍中。將藉由參考闡述利用本揭示原理之例示性實施例及其附圖的以下詳細描述來獲得對本揭示之特徵及優點的較佳理解：

圖1展示整個治療時段中之平均收縮壓(mmHg)。

圖2展示整個治療時段中之平均舒張壓(mmHg)。

圖3展示整個治療時段中之平均心跳速率。

【實施方式】

交叉參考

本申請案主張2017年1月25日申請的美國臨時申請案第62/450,324號之權利，該申請案之全部內容特此以引用之方式併入。

本文中提供用於治療高血壓之醫藥組合物，該等醫藥組合物包含血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑。在一些實施例中，各組分之劑量低於批准用於治療高血壓之最低劑量。本揭示認為本文所闡述之低劑量組合療法之技術效果，包括(但不限於)使用低劑量以避免或減輕副作用同時保持或改良益處、某些藥物組合之複合治療益處、早期引入組合療法以改良治療效果等。在一個態樣中，本文描述用於治療高血壓，包括初始或一線治療高血壓之低劑量組合組合物。

特定術語

除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如提及「一試劑」包括複數個此類試劑，且提及「該組合物」包括提及熟習此項技術者已知之一或多種組合物(或複數個組合物)及其等效物等等。當本文所使用之範圍用於諸如分子量之物理特性或諸如化學式之化學特性時，意欲包括本文中範圍及特定實施例的所有組合與子組合。術語「約」在涉及數值或數值範圍時意謂所提及之數值或數值範圍係在實驗變異(experimental variability)之內(或在實驗統計誤差之內)的近似值，且因此

在一些實施例中，數值或數值範圍可在所述數值或數值範圍之1%與10%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise)」或「包含(comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)並不意欲排除在其他某些實施例中，例如，本文所描述之物質、組合物、方法或製程或其類似者之任何組成的實施例可「由」所描述特徵「組成」或「基本上由」所描述特徵「組成」。

定義

如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地說明，否則以下術語具有下文所指示之含義。

如本文中所使用之「醫藥學上可接受之鹽」包括酸及鹼加成鹽兩者。在一些實施例中，本文所描述之化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽為由美國食品及藥物管理局(the US Food and Drug Administration)批准使用之形式。本文所描述之化合物之較佳醫藥學上可接受之鹽為醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，在生物學上或其他方面均合乎需要，且由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似物形成之彼等鹽。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括(例如)乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。因此例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸

鹽、單氫磷酸鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及其類似物。亦涵蓋胺基酸鹽，諸如精胺酸鹽(arginates)、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人,「Pharmaceutical Salts」*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19(1997)，其以全文引用的方式併入本文中)。鹼性化合物之酸加成鹽可根據熟習此項技術者所熟悉之方法及技術藉由使游離鹼形式與充足量之所需酸接觸產生鹽來製備。

「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，在生物學上或其他方面均合意的彼等鹽。此等鹽由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由金屬或胺，諸如鹼及鹼土金屬或有機胺形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N,N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、仲乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基還原葡萄糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基

哌啶、多元胺樹脂及其類似者。參見Berge等人，*同前文獻*。

如本文中所使用，「水合物」為含有化學計量或非化學計量之水量，且在一些實施例中在用水結晶之製程期間形成的化合物。水合物意欲包括由美國食品及藥物管理局批准使用之本文所描述的化合物中之任一者之水合物。

如本文所用之關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康不具有持續有害作用。

如本文中所使用，術語「投與(administer/administering/administration)」及其類似術語係指可用於實現將化合物或組合物傳遞至所需生物作用位點的方法。此等方法包括(但不限於)經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內、血管內或輸注)、局部及經直腸投與。熟習此項技術者熟悉可與本文中所描述之化合物及方法一起採用之投與技術。在一些實施例中，本文中所描述之化合物及組合物經口投與。

術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類別的任何成員：人類、非人靈長類(諸如黑猩猩及其他猿類及猴類物種)；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗以及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠以及天竺鼠及其類似動物。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

如本文中所使用，「治療(treatment/treating)」或「減輕(palliating)」或「改善(ameliorating)」在本文中可互換地使用。此等術語係指用於獲得有益的或所期望的結果的方式，該等結果包括(但不限於)治療效益及/或預防效益。「治療效益」意謂根除或改善所治療的潛在病

症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀以使得在患者中觀測到改善來實現治療效益，但該病患仍可罹患潛在病症。對於預防效益，即使尚未診斷此疾病，但可向處於罹患特定疾病之風險的患者或向報導疾病之一或多種生理症狀的患者投與組合物。

三重組合物

本文中描述包含(a)血管收縮素II受體阻斷劑；(b)利尿劑；以及(c)鈣離子通道阻斷劑之醫藥組合物；其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)以及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約60%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約60%至約80%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

在一些實施例中，醫藥組合物包含血壓降低活性劑之血壓降低組合物，其中血壓降低活性劑由血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑組成。

在另一態樣中，本文中描述包含以下的醫藥組合物：(a)血管收縮素II受體阻斷劑，諸如替米沙坦；(b)類噻嗪利尿劑；以及(c)鈣離子通道阻斷劑；其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)的劑量為各該(a)、(b)及(c)之最

低高血壓治療劑量(LHTD)之約90%至約110%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約95%至約105%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE抑制劑)或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑包括(但不限於)貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、群多普利(trandolapril)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

此外，本文中描述基本由以下組成的醫藥組合物：(a)血管收縮素II受體阻斷劑；(b)利尿劑；以及(c)鈣離子通道阻斷劑；其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約60%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約60%至約80%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

此外，本文中描述基本由以下組成的醫藥組合物：(a)血管收縮素II受體阻斷劑，諸如替米沙坦；(b)類噻嗪利尿劑；以及(c)鈣離子通道阻斷

劑；其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)的劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)之約90%至約110%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約95%至約105%。在一些實施例中，各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物在患有中度高血壓之個體中實現顯著血壓降低。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物在患有中度高血壓之個體中實現顯著血壓降低，伴隨最小副作用、不顯著副作用或無副作用。

β 阻斷劑

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含 β 阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中， β 阻斷劑為抑制交感神經系統之用於腎上腺素 β 受體上之內源性兒茶酚胺腎上腺素(腎上腺素)及去甲腎上腺素(去甲腎上腺素)之受體位點的化合物。在一些實施例中， β 阻斷劑包括(但不限於) β 腎上腺素阻斷劑、 β 拮抗劑、 β 腎上腺素拮抗劑、 β 腎上腺素受體拮抗劑或 β 腎上腺素激導性受體拮抗劑。在一些實施例中， β 阻斷劑抑制所有類型之 β 腎上腺素受體之活化在一些實施例中， β 阻斷劑抑制 β 腎上腺素受體及 α 腎上腺素受體兩者。在一些實施例中， β 阻斷劑選擇性用於以下 β 受體中之一者： $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 及 $\beta 3$ 受體。

在一些實施例中， β 阻斷劑為非選擇性 β 腎上腺素受體拮抗劑。非選

擇性 β 腎上腺素受體拮抗劑之實例包括(但不限於)品多洛爾(pindolol)、普萘洛爾(propranolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、索他洛爾(sotalol)、噻嗎洛爾(timolol)、卡替洛爾(carateolol)、噴布洛爾(penbutolol)及納多洛爾(nadolol)。在一些實施例中， β 阻斷劑為具有組合之 β 腎上腺素受體及 α 腎上腺素受體阻斷作用之化合物。合適實例包括(但不限於)卡維地洛(carvedilol)、布新洛爾(bucindolol)及拉貝洛爾(labetolol)。在一些實施例中， β 阻斷劑為 β_1 選擇性腎上腺素受體拮抗劑。 β_1 選擇性腎上腺素受體拮抗劑之實例包括(但不限於)阿替洛爾(atenolol)、比索洛爾(bisoprolol)、倍他洛爾(betaxolol)、美托洛爾(metoprolol)、塞利洛爾(celiprolol)、艾司洛爾(esmolol)、奈必洛爾(nebivolol)及醋丁洛爾(acebutolol)。在一些實施例中， β 阻斷劑為 β_2 選擇性腎上腺素受體拮抗劑，諸如布他沙明(butaxamine)。

在一些實施例中， β 阻斷劑為醋丁洛爾(acebutolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾、比索洛爾、卡替洛爾、艾司洛爾、噴布洛爾、美托洛爾、納多洛爾、奈必洛爾、品多洛爾、索他洛爾、普萘洛爾、卡維地洛、拉貝洛爾、噻嗎洛爾、艾司洛爾、塞利洛爾、氧烯洛爾、左布諾洛爾(levobunolol)、心的安(practolol)、美替洛爾(metipranolol)、蘭地洛爾(landiolol)、波吲洛爾(bopindolol)、丙萘洛爾(pronethalol)、布他沙明、貝凡洛爾、特他洛爾、阿羅洛爾、左倍他洛爾(levobetaxolol)、苯呋洛爾(befunolol)、胺磺洛爾(amosulalol)、替利洛爾(tilisolol)或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中， β 阻斷劑為醋丁洛爾、阿替洛爾、倍他洛爾、比索洛爾、卡替洛爾、艾司洛爾、噴布洛爾、美托洛爾、納多洛爾、奈必洛爾、品多洛爾、索他洛爾、普萘洛爾、卡維地洛、拉貝洛

爾、或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中， β 阻斷劑為醋丁洛爾、阿替洛爾、倍他洛爾、比索洛爾、塞利洛爾、氧烯洛爾、美托洛爾、納多洛爾、奈必洛爾、品多洛爾、普萘洛爾、卡維地洛、拉貝洛爾、噻嗎洛爾或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中， β 阻斷劑為阿替洛爾。在一些實施例中， β 阻斷劑為比索洛爾或醫藥學上可接受之鹽。

脂質調節劑

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含脂質調節劑。在一些實施例中，脂質調節劑為3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶A (HMG CoA)還原酶抑制劑，亦被稱作抑制素。在一些實施例中，脂質調節劑為阿托伐他汀、辛伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、或普伐他汀。在一些實施例中，脂質調節劑為阿托伐他汀或辛伐他汀。在一些實施例中，脂質調節劑為阿托伐他汀。在一些實施例中，脂質調節劑為辛伐他汀。

血小板功能改變劑

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含血小板功能改變劑。在一些實施例中，血小板功能改變劑為阿司匹靈、噻氯匹啶、二吡待摩(dipyridamole)、克羅匹多(clopidogrel)。在一些實施例中，血小板功能改變劑為醣蛋白IIb/IIIa受體抑制劑，諸如阿昔單抗。在一些實施例中，血小板功能改變劑為非類固醇消炎藥，諸如布洛芬。在一些實施例中，血小板功能改變劑為阿司匹靈、噻氯匹啶、二吡待摩、克羅匹多、阿昔單抗或布洛芬。在一些實施例中，血小板功能改變劑為阿司匹靈。

血清高半胱胺酸降低劑

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物基本上不含血清高半胱胺酸降低劑。在一些實施例中，血清高半胱胺酸降低劑為葉酸、維生素B6、或維生素B12或其組合。在一些實施例中，血清高半胱胺酸降低劑為葉酸。

血管收縮素II受體拮抗劑/阻斷劑

如本文中所使用，血管收縮素II受體拮抗劑或阻斷劑(ARB)為藉由阻止血管收縮素II結合於包圍血管之肌肉上之血管收縮素II受體來調變血管收縮素II之活性的化合物。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為洛沙坦、緬沙坦、坎地沙坦、依普羅沙坦、厄貝沙坦、替米沙坦或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為洛沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為緬沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為坎地沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為依普羅沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦。

利尿劑

如本文中所使用，利尿劑係指增大尿液流速之化合物。利尿劑藉由化學結構(噻嗪利尿劑及類噻嗪利尿劑)、活性位點(諸如亨氏環利尿劑(loop diuretic))或藥理學效果(諸如，滲透利尿劑、碳酸酐酶抑制劑及保鉀利尿劑(potassium sparing diuretics))進行分類。

在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含噻嗪利尿劑。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含類噻嗪利尿劑。在一些實施例

中，本文所揭示之醫藥組合物包含亨氏環利尿劑。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含滲透利尿劑。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含碳酸酐酶抑制劑。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含保鉀利尿劑。

噻嗪利尿劑

如本文中所使用，噻嗪利尿劑係指含有苯并噻二嗪分子結構之化合物。在一些實施例中，噻嗪利尿劑抑制腎臟之遠側小管中之鈉及氯的再吸收，其使得增大鈉及水之排尿量。噻嗪利尿劑之實例包括(但不限於)阿爾噻嗪(altizide)、苄氟甲噻嗪、氯噻嗪、環戊噻嗪、環噻嗪、氟硫噻嗪(epitizide)、氫氯噻嗪、氫氟噻嗪、美布噻嗪(mebutizide)、甲氯噻嗪、多噻嗪及三氯甲噻嗪。

在一些實施例中，噻嗪利尿劑為阿爾噻嗪、苄氟甲噻嗪、氯噻嗪、環戊噻嗪、環噻嗪、氟硫噻嗪、氫氯噻嗪、氫氟噻嗪、美布噻嗪、甲氯噻嗪、多噻嗪、三氯甲噻嗪或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為阿爾噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為苄氟甲噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為氯噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為環戊噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為環噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為氟硫噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為氫氯噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為氫氟噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為美布噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為甲氯噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為多噻嗪。在一些實施例中，噻嗪利尿劑為三氯甲噻嗪。

類噻嗪利尿劑

如本文中所使用，類噻嗪利尿劑為具有與噻嗪利尿劑相似生理學特

性，但並不具有噻嗪之化學特性(亦即，並不具有苯并噻二嗪核)之磺胺利尿劑。類噻嗪利尿劑之實例包括(但不限於)噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆及芬喹唑。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆、芬喹唑或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為氯帕胺。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為氯噻酮。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為美夫西特。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為氯非那胺。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為美托拉宗。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為美替克侖。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為希伯胺。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為氯索隆。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑為芬喹唑。

亨氏環利尿劑

如本文中所使用，亨氏環利尿劑為作用於亨利氏厚升環(the thick ascending loop of Henle)中之 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共轉運體來抑制鈉、氯及鉀再吸收的化合物。亨氏環利尿劑之實例包括(但不限於)呋喃苯胺酸、布美他尼、依地尼酸(etacrynic acid)、乙氧唑啉(etozolin)、莫唑胺(muzolimine)、奧唑啉酮(ozolinone)、吡咯他尼、替尼酸及托拉塞米。在一些實施例中，亨氏環利尿劑為呋喃苯胺酸、布美他尼、依地尼酸、乙氧唑啉、莫唑胺、奧唑啉酮、吡咯他尼、替尼酸、托拉塞米或其醫藥學上可

接受之鹽或水合物。

其他利尿劑

滲透利尿劑為使得水保留於近端小管及腎亨利氏環降支(descending limb of loop of Henle)內。在一些實施例中，滲透利尿劑擴大流體及血漿體積且增大血液流動至腎臟。實例包括(但不限於)甘露醇及甘油。

碳酸酐酶抑制劑

如本文中所使用之碳酸酐酶抑制劑為抑制碳酸酐酶之化合物。在一些實施例中，碳酸酐酶抑制劑增大碳酸氫鹽伴隨鈉、鉀及水之排泄，其導致鹼尿流動增大。在一些實施例中，碳酸酐酶抑制劑抑制碳酸氫鹽自近曲小管轉移至間質中，使得較少鈉經再吸收且在尿中提供更大的鈉、碳酸氫鹽及水損失。此類化合物之實例包括(但不限於)乙醯偶氮胺、二氯苯磺胺及醋甲唑胺。

保鉀利尿劑

保鉀利尿劑為與用於胞內細胞質受體位點之醛固酮對抗或直接地阻斷鈉通道、特別為上皮細胞鈉通道(ENaC)的化合物。保鉀利尿劑之實例包括(但不限於)胺氯吡脒、螺內酯、依普利酮、胺苯喋啶、坎利酸鉀。

所涵蓋以供使用之其他利尿劑亦包括(但不限於)咖啡鹼、茶鹼、可可豆鹼、托伐普坦、考尼伐坦、多巴胺及巴馬溴(pamabrom)。

在一些實施例中，利尿劑為二氯苯磺胺、胺氯吡脒、巴馬溴、甘露醇、乙醯偶氮胺、醋甲唑胺、螺內酯、胺苯喋啶或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，利尿劑為二氯苯磺胺。在一些實施例中，利尿劑為胺氯吡脒。在一些實施例中，利尿劑為巴馬溴。在一些實施例中，利尿劑為甘露醇。在一些實施例中，利尿劑為乙醯偶氮胺。在一些實施例

中，利尿劑為醋甲唑胺。在一些實施例中，利尿劑為螺內酯。在一些實施例中，利尿劑為胺苯喋啶。

鈣離子通道阻斷劑

如本文中所使用，鈣離子通道阻斷劑為藉由減少鈣流入至血管平滑肌細胞中來促進血管擴張劑活性之化合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平、二氫吡啶、樂卡地平、尼群地平、西尼地平、馬尼地平、米貝地爾、苕普地爾、巴尼地平、尼伐地平、加洛帕米、利多氟嗪、阿拉尼地平、多他利嗪、二丙維林或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為硝苯地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為地爾硫卓。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為尼莫地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為維拉帕米。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為伊拉地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為非洛地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為尼卡地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為尼索地平。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑為氯維地平。

最低高血壓治療劑量

如本文中所使用，最低高血壓治療劑量(LHTD)係指美國食品及藥物管理局經審批通過之用於高血壓之單一藥劑的最低強度劑量且截至本申請

案之申請日並未經橙皮書資料庫(the Orange Book database) (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>)標記為「中止」。最低高血壓治療劑量並不包括用於其中最低高血壓治療劑量與最低製造劑量不相同之情況的最低製造劑量。此外，最低高血壓治療劑量並不包括醫師所建議之用於其中最低高血壓治療劑量與醫師建議之劑量不相同之情況的劑量。此外，本文中所描述之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑或鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓劑量係指經美國食品及藥物管理局批准使用之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑或鈣離子通道阻斷劑形式之劑量，其包含游離鹼、醫藥學上可接受之鹽或其水合物。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約

70%至約80%。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至

約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，利尿劑之

劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約

48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，類噻嗪利尿

劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約

70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約

72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，亨氏環利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高

血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施

例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約66%。

在一些實施例中，以下化合物之最低高血壓治療劑量(LHTD)及對應所提議的劑量及所提議的劑量範圍如下表中所描述：

表1.

藥劑	最低高血壓治療劑量(mg)	所提議的劑量(mg) (% LHTD)	所提議的劑量範圍(mg) (% LHTD)
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	1.25 (LHTD之50%)或 1.65 (LHTD之66%)	1-1.5 (LHTD之40%-60%)或 1.5-2 (LHTD之60%-80%)
氯噻酮	25	12.5 (LHTD之50%)或 16.5 (LHTD之66%)	10-15 (LHTD之40%-60%)或 15-20 (LHTD之60%-80%)
氫氯噻嗪	12.5	6.25 (LHTD之50%)或 8.25 (LHTD之66%)	5-7.5 (LHTD之40%-60%)或 7.5-10 (LHTD之60%-80%)
吲達帕胺	1.25	0.625 (LHTD之50%)或 0.825 (LHTD之66%)	0.5-0.75 (LHTD之40%-60%)或 0.75-1.0 (LHTD之60%-80%)
厄貝沙坦	75	37.5 (LHTD之50%)或 49.5 (LHTD之66%)	30-45 (LHTD之40%-60%)或 45-60 (LHTD之60%-80%)
替米沙坦	20	10 (LHTD之50%)或 13.2 (LHTD之66%)	8-12 (LHTD之40%-60%)或 12-16 (LHTD之60%-80%)

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為噻嗪利尿劑之氫氯噻嗪；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約30

mg至約45 mg，氫氯噻嗪之劑量為約5 mg至約7.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為噻嗪利尿劑之氫氯噻嗪；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，氫氯噻嗪之劑量為約5 mg至約7.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約10 mg，氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為

約10 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，氯噻酮之劑量為約10 mg至約15 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約10 mg，氯噻酮之劑量為約12.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，氯噻酮之劑量為約10 mg至約15 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，氯噻酮之劑量為約12.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為噻嗪利尿劑之氫氯噻嗪；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，氫氯噻嗪之劑量為約7.5 mg至約10 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為噻嗪利尿劑之氫氯噻嗪；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，氫氯噻嗪之劑量為約7.5 mg至約10 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約13.2 mg，氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，吲達帕胺之劑量為約0.75 mg至約1.0 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，吲達帕胺之劑量為約0.825 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，吲達帕胺之劑量為約0.75 mg至約1.0 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約13.2 mg，吲達帕胺之劑量為約0.825 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道

阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，氯噻酮之劑量為約15 mg至約20 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約13.2 mg，氯噻酮之劑量為約16.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之厄貝沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，氯噻酮之劑量為約15 mg至約20 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。在一些實施例中，厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，氯噻酮之劑量為約16.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑(諸如替米沙坦)的劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約140%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約130%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約110%。

在一些實施例中，諸如替米沙坦之血管收縮素II受體阻斷劑的劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約145%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約135%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%

至約125%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約115%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約105%。

在一些實施例中，諸如替米沙坦之血管收縮素II受體阻斷劑的劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約140%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約130%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約110%。

在一些實施例中，諸如替米沙坦之血管收縮素II受體阻斷劑的劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約135%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約125%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約115%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約105%。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%、約110%、約111%、約112%、約113%、約114%、約115%、約116%、約117%、約118%、約119%或約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%、約91%、約92%、約

93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%或約110%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%或約105%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約100%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約140%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約130%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約110%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約145%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約135%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約125%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約115%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約105%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約140%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約130%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約120%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑

之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約110%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約135%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約125%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約115%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約105%。

在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%、約110%、約111%、約112%、約113%、約114%、約115%、約116%、約117%、約118%、約119%或約120%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%或約110%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%或約105%。在一些實施例中，類噻嗪利尿劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約100%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約140%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷

劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約130%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約110%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約145%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約135%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約125%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約115%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約85%至約105%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約140%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約130%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約120%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%至約110%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約135%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約125%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約115%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%至約105%。

在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約

87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%、約110%、約111%、約112%、約113%、約114%、約115%、約116%、約117%、約118%、約119%或約120%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%、約105%、約106%、約107%、約108%、約109%或約110%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約101%、約102%、約103%、約104%或約105%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約100%。

在一些實施例中，以下化合物之最低高血壓治療劑量(LHTD)及對應所提議的劑量及所提議的劑量範圍如下表中所描述：

表2.

藥劑	最低高血壓治療劑量(mg)	所提議的劑量(mg) (% LHTD)	所提議的劑量範圍(mg) (% LHTD)
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2.5 (LHTD之100%)或 5 (LHTD之200%)	2-3.75 (LHTD之80%-150%)； 2-3 (LHTD之80%-120%)； 2.25-2.75 (LHTD之90%-110%)；或 3.75-6.25 (LHTD之150%-250%)
氯噻酮	25	25 (LHTD之100%)或 50 (LHTD之200%)	20-37.5 (LHTD之80%-150%)； 20-30 (LHTD之80%-120%)； 22.5-27.5 (LHTD之90%-110%)；或

藥劑	最低高血壓治療劑量(mg)	所提議的劑量(mg) (% LHTD)	所提議的劑量範圍(mg) (% LHTD)
			37.5-62.5 (LHTD之150%-250%)
氫氯噻嗪	12.5	12.5 (LHTD之100%)或 25 (LHTD之200%)	10-18.75 (LHTD之80%-150%) ; 10-15 (LHTD之80%-120%) ; 11.25-13.75 (LHTD之90%-110%) ; 或 18.75-31.25 (LHTD之150%-250%)
吲達帕胺	1.25	1.25 (LHTD之100%)或 2.5 (LHTD之200%)	1-1.875 (LHTD之80%-150%) ; 1-1.5 (LHTD之80%-120%) ; 1.125-1.375 (LHTD之90%-110%) ; 或 1.875-3.125 (LHTD之150%-250%)
厄貝沙坦	75	75 (LHTD之100%)或 150 (LHTD之200%)	60-112.5 (LHTD之80%-150%) ; 60-90 (LHTD之80%-120%) ; 67.5-82.5 (LHTD之90%-110%) ; 或 112.5-187.5 (LHTD之150%-250%)
替米沙坦	20	20 (LHTD之100%)或 40 (LHTD之200%)	16-30 (LHTD之80%-150%) ; 16-24 (LHTD之80%-120%) ; 18-22 (LHTD之90%-110%) ; 或 30-50 (LHTD之150%-250%)

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻

斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的100%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的200%取代。在一

些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的100%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約

100%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的200%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑(例如，噻嗪利尿劑或類噻嗪利尿劑)及鈣離子通道阻斷劑之劑量各自獨立地為該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高

血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑之劑量各自獨立地為該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑之劑量各自獨立地為該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。在一些實施例中，利尿劑之劑量為該利尿劑之最低高血壓治療劑量

(LHTD)的約100%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約90%至約110%。在一些實施例中，鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之吲達帕胺；(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約30 mg，吲達帕胺之劑量為約1 mg至約1.875 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3.75 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約24 mg，吲達帕胺之劑量為約1 mg至約1.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約18 mg至約22 mg，吲達帕胺之劑量為約1.125 mg至約1.375 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.25 mg至約2.75 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約20 mg，吲達帕胺之劑量為約1.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

在一些實施例中，醫藥組合物包含：(a)作為血管收縮素II受體阻斷劑之替米沙坦；(b)作為類噻嗪利尿劑之氯噻酮；以及(c)作為鈣離子通道阻斷劑之胺氯地平苯磺酸鹽。在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約30 mg，氯噻酮之劑量為約20 mg至約37.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3.75 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約16 mg至約24 mg，氯噻酮之

劑量為約20 mg至約30 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約18 mg至約22 mg，氯噻酮之劑量為約22.5 mg至約27.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.25 mg至約2.75 mg。

在一些實施例中，替米沙坦之劑量為約20 mg，氯噻酮之劑量為約25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

調配物

在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑分別提供於單獨的調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之兩者提供於一種調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體及利尿劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑及鈣離子通道阻斷劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，利尿劑及鈣離子通道阻斷劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑提供於一種調配物中。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈丸劑形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物適合於經口投與。

其他適合之調配物包括(但不限於)適用於經直腸、局部、頰內、非經腸(例如，皮下、肌內、皮內或靜脈內)、經直腸、經陰道或噴霧投與之彼等調配物，但在任何給定情況下，最合適之投與形式將取決於治療病狀之

程度及嚴重性，以及取決於正使用之特定化合物之性質。舉例而言，所揭示之組合物可調配為單位劑量。

例示性醫藥組合物可以醫藥製劑形式，例如以固體、半固體或液體形式使用，其包括所揭示化合物中之一或多者作為活性成分，與適用於外部、經腸或非經腸施用之有機或無機載劑或賦形劑一起呈混合物形式。活性成分可與例如常用無毒、醫藥學上可接受之載劑混合，該等載劑用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液、以及適合於使用之任何其他形式。活性目標化合物以足以對疾病之過程或狀況產生所需效果的量包括於醫藥組合物中。

對於製備諸如錠劑之固體組合物，可將主要活性成分與醫藥載劑(例如習知製錠成分，諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠)及其他醫藥稀釋劑(例如水)混合以形成含有所揭示化合物或其無毒之醫藥學上可接受之鹽之均質混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均質時，意謂活性成分均勻分散於整個組合物中，使得組合物可易於再分為同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物)中，本發明組合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，該等載劑諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下中之任一者：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液延遲

劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；(7)濕潤劑，諸如乙醯乙醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將相似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製備。可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。可藉由在合適機器中將經惰性液體稀釋液濕潤之本發明組合物之混合物模製來製得模製錠劑。在一些實施例中，膠囊係藉由將錠劑囊封於硬質明膠膠囊(例如，上囊封)中來製備。錠劑及其他固體劑型(諸如，糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒)可視情況藉由溶衣及殼層，諸如腸溶衣及醫藥學調配領域熟知之其他溶衣來得到或製備。

在一些實施例中，本文中所描述之醫藥組合物之血管收縮素II受體阻斷劑可經血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE抑制劑)替換。合適的血管收縮素轉化酶抑制劑之實例包括(但不限於)貝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、賴諾普利、莫西普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、群多普利或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血

壓治療劑量之約90%至約110%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約100%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%至約50%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%至約55%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約50%至約60%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%至約70%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約70%至約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之

約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%或約60%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%或約55%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約50%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%或約80%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量之約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%或約71%。在一些實施例中，血管收縮素轉化酶抑制劑之劑量為最低高血壓治療劑量的約66%。

治療方法

本文中所描述之醫藥組合物適用於治療有需要之個體之高血壓。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)小於約140 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)小於約135 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg或更大。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg至約20 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg至約30 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg、約11 mmHg、約12 mmHg、約13 mmHg、約14 mmHg、約15 mmHg、約16 mmHg、約17 mmHg、約18 mmHg、約

19 mmHg或約20 mmHg。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg、約11 mmHg、約12 mmHg、約13 mmHg、約14 mmHg、約15 mmHg、約16 mmHg、約17 mmHg、約18 mmHg、約19 mmHg、約20 mmHg、約21 mmHg、約22 mmHg、約23 mmHg、約24 mmHg、約25 mmHg、約26 mmHg、約27 mmHg、約28 mmHg、約29 mmHg或約30 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)小於約90 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)小於約85 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg或更大。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg至約10 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg至約15 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg、約6 mmHg、約7 mmHg、約8 mmHg、約9 mmHg或約10 mmHg。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg、約6 mmHg、約7 mmHg、約8 mmHg、約9 mmHg、約10 mmHg、約11 mmHg、約12 mmHg、約13 mmHg、約14 mmHg或約15 mmHg。

在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之利尿劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之鈣離子通道阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降

低。

在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之利尿劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。在一些實施例中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由醫藥組合物中之鈣離子通道阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。

在一些實施例中，在相較於經醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之利尿劑之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之鈣離子通道阻斷劑之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。

在一些實施例中，治療使得收縮壓(SBP)之降低大於或等於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之組合所獲得的降低，其中血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑各自之劑量為最低高血壓治療劑量的約50%。在一些實施例

中，治療使得舒張壓(DBP)之降低大於或等於藉由醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之組合所獲得的降低，其中血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑各自之劑量為最低高血壓治療劑量的約50%。在一些實施例中，當相較於用醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑中之任兩者的組合進行治療時，治療使得更長期耐受性及減小副作用的風險，其中血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑各自之劑量為最低高血壓治療劑量的約50%。

在一些實施例中，治療為高血壓之初始或一線治療。在一些實施例中，個體在治療之前具有極輕度之血壓升高。在一些實施例中，個體在治療之前未進行任何先前高血壓療法。在一些實施例中，個體在治療之前具有極輕度之血壓升高，且在治療之前未進行任何先前高血壓療法。

本揭示案認為在一些實施例中使用本文所揭示之醫藥組合物中之血管收縮素II受體阻斷劑提供有益治療效果，其包括(但不限於)血壓顯著降低、在具有輕度血壓升高之個體中血壓顯著降低、更長期耐受性及副作用之風險減小。本揭示案認為在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物中除去脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合提供有益的治療效果，其包括(但不限於)血壓顯著降低、在具有輕度血壓升高之個體中血壓顯著降低、更長期耐受性及副作用之風險減小。

本文亦認為在一些實施例中，相較於包含各自組分為最低高血壓治療劑量之100%之血管收縮素II受體阻斷劑(諸如洛沙坦)、利尿劑(諸如氫氯噻嗪)及鈣離子通道阻斷劑(胺氯地平苯磺酸鹽)之三重組合，包含各自組分為最低高血壓治療劑量之約40%至約80%之血管收縮素II受體阻斷

劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑的本文中所描述之三重組合提供顯著較大的血壓(諸如，收縮壓、舒張壓或兩者)降低。在一些實施例中，相較於包含各自組分為最低高血壓治療劑量之100%之血管收縮素II受體阻斷劑(諸如洛沙坦)、利尿劑(諸如氫氯噻嗪)及鈣離子通道阻斷劑(胺氯地平苯磺酸鹽)的三重組合，包含各自組分為最低高血壓治療劑量之約40%至約60%之血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑的本文中所描述之三重組合提供顯著較大的血壓(諸如，收縮壓、舒張壓或兩者)降低。

本文亦認為在一些實施例中，相較於包含作為血管收縮素II受體阻斷劑之洛沙坦、噻嗪利尿劑(諸如氫氯噻嗪)及鈣離子通道阻斷劑(胺氯地平苯磺酸鹽)之三重組合，包含各自組分為最低高血壓治療劑量之約80%至約150%之替米沙坦、類噻嗪利尿劑及鈣離子通道阻斷劑的本文中所描述之三重組合提供顯著較大的血壓(諸如，收縮壓、舒張壓或兩者)降低。在一些實施例中，相較於包含作為血管收縮素II受體阻斷劑之洛沙坦、噻嗪利尿劑(諸如氫氯噻嗪)及鈣離子通道阻斷劑(胺氯地平苯磺酸鹽)之三重組合，包含各自組分為最低高血壓治療劑量之約80%至約120%之替米沙坦、類噻嗪利尿劑及鈣離子通道阻斷劑的本文中所描述之三重組合提供顯著較大的血壓(諸如，收縮壓、舒張壓或兩者)降低。

實例

實例1：接受抗高血壓藥物組合之自發性高血壓大鼠之心血管量測

概述

此研究之目的為評估血管收縮素II受體阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑及利尿劑(噻嗪利尿劑或類噻嗪利尿劑)之三種不同組合對血壓之比較效果。主要目的為分析利用相同類別之不同藥物之組合之效果中是否存在差異，

及利用包括極低劑量(亦即低於批准及製造之最低劑量的劑量，諸如處於最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%之彼等劑量)之不同劑量的相同藥物之組合之間是否存在差異。

所研究之特定組合為：

- 組合1：替米沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽及吲達帕胺，皆以最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%或FDA推薦常用維持劑量之四分之一(對應於替米沙坦10 mg、胺氯地平苯磺酸鹽1.25 mg及吲達帕胺0.625 mg)；
- 組合2：替米沙坦、胺氯地平及吲達帕胺，皆以最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%或FDA推薦常用維持劑量之二分之一(對應於替米沙坦20 mg、胺氯地平苯磺酸鹽2.5 mg及吲達帕胺1.25 mg)；以及
- 組合3：洛沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽及氫氯噻嗪，皆以最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%或FDA推薦常用維持劑量之二分之一(對應於洛沙坦25 mg、胺氯地平苯磺酸鹽2.5 mg及氫氯噻嗪12.5 mg)。

研究實施於自發性高血壓大鼠(SHR)中，該等大鼠為用於高血壓研究之最常使用動物模型(參看：Pinto YM,Paul M,Ganten D .「Lessons from rat models of hypertension:from Goldblatt to genetic engineering」.*Cardiovascular Research*.**39**(1):77-88.)。針對六種抗高血壓藥劑中之每一者，使用標準類比方法及來自C_{max}及AUC上所出版之文獻之資料來計算藥物劑量。每一動物以拉丁方設計(Latin square design)受到各藥物組合之單次給藥。

方法

以下作用於以下研究之媒劑：pH 8+/-0.2之內含0.5%甲基纖維素(w/v)及0.25%聚山梨醇酯80 (v/v)之25 mM磷酸酯緩衝液。

以下動物用於研究：自發高血壓大鼠(株系：SHR/NCrl)。大鼠獲自 Charles River Laboratories, Inc., Kingston, New York。初始給藥之年齡為大約12週。13隻雄性大鼠用於環境適應。8隻雄性大鼠用於研究。動物由籠卡及刺紋標識。

遙測植入：動物經植入有用於收集血壓及心跳速率資料之資料科學國際傳輸器(HD-S10)。動物未經投與劑量調配物直至手術後至少10天。

住所：動物係分別地圈養於配備有水瓶之實心底部籠子中。

膳食：除非另外規定，否則任意提供Teklad Global Diet-Rodent 2014 (Envigo RMS, Inc.)。在一些情況下，若有健康狀況指示，則動物以此膳食的餐食形式餵養。

水：任意提供綠地城市用水(Greenfield city water)。

污染物：膳食、水或寢具(若適用)中不存在將干擾此研究之含量的已知污染物。

環境：對於動物房間之環境控制經設置為保持以下房間條件：20℃至26℃之溫度範圍、30%到70%之相對濕度及12小時亮/12小時暗循環。

環境適應(給藥前階段)：環境適應階段最多為1週。

環境及膳食富集：動物經提供各種籠富集裝置及膳食富集(不要求分析)。

隨機化：基於給藥前階段平均動脈壓值任意地選擇動物。

下表展示用於研究之大鼠的群指示：

表3.

群組	雄性大鼠之數量	第1天	第8天	第15天	第22天
1	1	組合1	媒劑	組合3	組合2
2	1	組合2	組合3	媒劑	組合1
3	1	組合3	組合1	組合2	媒劑

群組	雄性大鼠 之數量	第1天	第8天	第15天	第22天
4	1	媒劑	組合2	組合1	組合3
5	1	媒劑	組合3	組合2	組合1
6	1	組合3	組合1	媒劑	組合2
7	1	組合2	媒劑	組合1	組合3
8	1	組合1	組合2	組合3	媒劑

下表展示研究中之劑量水準：

表4.

測試物		劑量	劑量濃度	劑量體積
		(毫克/公斤/ 天)	(mg/mL)	(mL/kg)
組合1	替米沙坦	0.17	0.017	10
	胺氯地平苯磺酸鹽	0.22	0.022	
	吲達帕胺	0.08	0.008	
組合2	替米沙坦	0.34	0.034	10
	胺氯地平苯磺酸鹽	0.44	0.044	
	吲達帕胺	0.16	0.016	
組合3	胺氯地平苯磺酸鹽	0.44	0.044	10
	洛沙坦鉀	0.31	0.031	
	氫氯噻嗪	1.74	0.174	
媒劑	含0.5%甲基纖維素(w/v)、0.25%聚山梨醇酯80(v/v)之磷酸酯緩衝液，pH 8 +/- 0.2	0	0	10

給藥步驟：對於組合1、2及3，每一測試組合調配物係在每給藥日新鮮製備。將一部分媒劑 (大約80%)添加至測試組合調配物中且混合直至製劑為均質的。若未獲得均質懸浮液或溶液，則添加1N NaOH及/或1 N HCl來調節至pH 9+0.2。添加剩餘媒劑且藉由攪拌棒混合。在室溫下持續地攪拌測試組合調配物且在給藥前大約30分鐘及整個給藥過程中避光。將測試組合調配物避光儲存，在設置為保持2℃至8℃之冰箱中攪拌。

給藥步驟：對於給藥前操作，給藥之前使測試組合調配物平衡至近似室溫至少30分鐘。以10 mL/kg的體積對動物進行給藥，且實際給藥體積基於最近體重。經口管飼用於投與劑量。給藥間隔為在第1天、第8天、

第15天及第22天每日一次。劑量投與之後，根據標準操作步驟處理剩餘測試組合調配物。

遙測收集：在無提前授權的情況下，在遙測資料收集之前及遙測資料收集期間，動物不會即刻受到干擾或操控。此類干擾包括(但不限於)籠型改變、寢具改變、擦洗、衛生清潔或將干擾對於收集心血管遙測資料重要之天然安靜環境的任何事情。

動物觀察：每天上午對每一隻大鼠進行一次觀察。記錄任何異常發現。觀察大鼠之死亡、異常及疼痛或痛苦跡象。亦標記在不定期觀察週期期間所觀察到的任何異常發現。

體重：在給藥前階段及每一計劃給藥之前期間至少一次獲得體重。若適宜，則記錄額外體重以監測動物健康狀況。動物裝有傳輸器：出於劑量計算目的，在收集體重之前使用代表性傳輸器及引線以標出皮重平衡。

遙測資料收集：動脈壓原始信號以500 Hz之取樣速率數位化。給藥前及給藥階段中之導出參數相同。對於給藥前資料收集，檢查所有植入遙測裝置之信號一致性且驗證遙測信號可接收用於分析。信號檢查由自考慮用於研究之每一隻大鼠獲得的至少一種遙測記錄組成。連續地記錄遙測資料約24小時。審查遙測資料以測定大鼠是否合格用於研究。資料保留於研究記錄中且用於計算標稱24小時平均動脈壓平均值以支持隨機化動物選擇。對於給藥階段資料收集，在給藥前至少90分鐘開始之給藥階段至給藥後大約48小時期間收集連續遙測資料。

標稱給藥時間：遙測收集時間點係基於所有動物之單個標稱給藥時間。對於給藥階段之每一天之標稱給藥時間為各電腦針對彼計算上之所有動物所記錄的當天給藥之第一半動物的給藥結束時間。

遙測資料評估：分析且報告遙測參數，包括心跳速率(跳動/分鐘)、收縮壓(mmHg)、舒張壓(mmHg)、平均動脈壓(mmHg)及動脈脈衝壓(mmHg)。在1分鐘樣本中分析在給藥階段期間由Ponemah產生的遙測資料。資料以15分鐘的平均值處理且提供以資料審閱。15分鐘平均資料藉由格化儲存至以下分析週期中來進一步平均化：

- 週期1：給藥後0.5至2小時；
- 週期2：給藥後2至4小時；
- 週期3：給藥後4至8小時；
- 週期4：給藥後8至12小時；
- 週期5：給藥後12至20小時；
- 週期6：給藥後20至32小時(第二亮循環)；以及
- 週期7：給藥後之32至44小時(第二暗循環)。

分析

使用植入的遙測裝置歷時44小時週期量測血壓。主要結果為收縮壓。

使用所有可獲得的資料點進行統計分析，加權以反映量測值之不均勻時序。使用具有引導產品自回歸相關性結構之混合模型(SAS 9.4, SAS Institute, Cary, NC)使用治療之間的估算差值來計算對治療效果之評估以解釋隨時間重複的個體內之量測值。

結果

八個動物開始研究；然而，一個動物體內之遙測傳輸器故障。因此，全部資料獲自七個動物。

下表展示治療之間的收縮BP(mmHg)的差值：

表5.

比較	含量	評估值(95% CI)	P值
治療之間的總體差值			0.0004
收縮BP (95% CI)	對照	177.4 (174.4 - 180.3)	--
	組合1	172.1 (169.3 - 174.9)	--
	組合2	169.0 (166.1 - 171.9)	--
	組合3	175.4 (172.5 - 178.3)	--
治療比較	對照vs組合1	-5.3 (-8.7 - 1.8)	0.0048
	對照vs組合2	-8.4 (-11.5 - 5.2)	<.0001
	對照vs組合3	-2.0 (-5.6 - 1.7)	0.2663
	組合1 vs組合2	-3.1 (-6.5 - 0.3)	0.0720
	組合1 vs組合3	3.3 (0.3 - 6.3)	0.0342
	組合2 vs組合3	6.4 (3.0 - 9.8)	0.0009

圖1展示整個治療時段中之平均收縮壓(mmHg)。圖2展示整個治療時段中之平均舒張壓(mmHg)。圖3展示整個治療時段中之平均心跳速率。

在此非限制性實例中，結果表明相較於組合3，組合1產生收縮壓的顯著較大降低，且相較於組合3或組合1，組合2產生收縮壓的顯著較大降低。此等差值保持在完整的44小時觀察週期。結果表明相較於組合3，組合1及組合2皆產生收縮壓的顯著較大降低。此等差值保持在完整的44小時觀察週期。對於DPB降低，三種組合之間存在相似差值，而對於心跳速率，組合之間無差值。

在此非限制性實例中，此等結果表明替米沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽、吲達帕胺組合與洛沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽、氫氯噻嗪組合之間的出人意料之差值。特定言之，相較於洛沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽及氫氯噻嗪之組合，以等量或更低劑量之替米沙坦、胺氯地平苯磺酸鹽及吲達帕胺組合產生血壓的顯著較大降低。由於胺氯地平苯磺酸鹽劑量在組合2與組合3中相同，結果表明當與胺氯地平苯磺酸鹽並行提供時，特定血管收縮素II

受體阻斷劑及特定利尿劑(諸如，噻嗪利尿劑對比類噻嗪利尿劑)之效果的先前未知差值。

實例2：用於治療高血壓之三重組合組合物療法

方法

此研究為隨機、安慰劑對照、雙盲交叉試驗。研究分為三個階段。在第一階段(4週)期間，參與者隨機(1:1)接受三重組合組合物療法或安慰劑。之後為兩週清除(安慰劑)且隨後參與者交叉至相對組來接受另一治療四週。參與者係自社區、主要經由澳大利亞悉尼西部的社區一般診所(general practices)招募。

參與者

參與者為符合條件的，若其符合以下入選準則：1)18歲及超過18歲之成年人，2)在各別天2次讀取診室SBP>140mmHg及/或DBP>90mmHg；附加基線動態SBP>135及/或DBP>85；3)未對高血壓進行醫學治療。排除準則包括：對於三重組合組合物中之一或多種組分藥劑無明確禁忌；負責臨床醫師認為當前療法的變化將置患者於危險；嚴重或惡性高血壓；懷孕；不能提供知情同意書；以及預見預期壽命小於3個月之醫學疾病。

介入

對於此等研究，將對各組分於最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%之三重組合或各組分於最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%之三重組合進行測試。

若研究係對各組分於最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%之三重組合進行測試，則測試組合物如下。三重組合組合物為含有特定量的三種以下

組分之單一囊封丸劑：替米沙坦10 mg，胺氯地平苯磺酸鹽1.25 mg及吲達帕胺0.625 mg。安慰劑膠囊看似相同且含有與三重組合組合物中之彼等相似重量之安慰劑錠劑。

若研究係對各組分於最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%之三重組合進行測試，則測試組合物如下。三重組合組合物為含有特定量的三種以下組分之單一囊封丸劑：替米沙坦20 mg，胺氯地平苯磺酸鹽2.5 mg及吲達帕胺1.25 mg。安慰劑膠囊看似相同且含有與三重組合組合物中之彼等相似重量之安慰劑錠劑。

在整個試驗中，參與者經投與單一丸劑、三重組合組合物或安慰劑。患者受指示於每天同一時間服用錠劑且鼓勵在早上服用錠劑，但每天之時間(早上或晚上)隨患者的偏好。

所有試驗藥品係由TGA-cGMP (優良藥品製造規範認證之澳大利亞治療藥品，Therapeutic Goods Australia-certificate of Good Manufacturing Practice)授權製造設施製備。若適宜，藉由使用丸劑分割裝置，在無壓碎下，將劑量強度減半來獲得低強度劑量，且經稱重以確保減半劑量之準確度。隨後該低強度劑量使用明膠膠囊(DBCaps-Capsugel)囊封。該膠囊儲存於清涼乾燥場所中且使用溫度記錄儀監測直至分配為止。

研究工作人員及參與者皆對治療分配不知情。除了研究藥物之外，向所有參與者提供如高血壓管理指導原則所推薦之關於更健康生活方式選擇的教育。

隨機化

電腦輔助式隨機化順序由統計學家產生及供應至醫藥學包裝公司。調研助理、招募組、研究者對此順序不知情。對於各患者，亦即分配的隨

機化編號，丸劑包裝成對應於研究之三個階段的三個防止兒童開啟(child-resistant)包裝。所有包裝具有相同外觀，確保患者及調研人員不知情。隨後，藥物包裝按組織順序來開處方。

結果及資料收集

使用動態血壓監測(ABP)，主要結果為在4週時平均24小時收縮壓降低。次要結果包括：

- a.在4週時，平均24小時舒張壓，及日間及夜間SBP及DBP降低
- b.如藉由標準化自動化血壓計所量測，診室SBP及DBP降低
- c.在4週時，與對照血壓的比例經界定為<135/85 mmHg 24小時BP及<140/90 mmHg診室BP
- d.根據實驗室參數之不良跡象及預先指定不良跡象：轉胺酶(ALT/AST)上升超過正常上限之3倍或若已知基線水準待升高，則倍增；如根據血清肌酐估算，估算腎小球濾過率下降達>20%；鈉、鉀及尿酸含量
- e.評估可接受性及耐受性

患者將經受24小時ABP監測4次-基線(停用研究藥物)、4週(進行階段1藥物)、6週(進行安慰劑)及10週(進行階段3藥物)。為使不適最小化，實驗室可參考患者之ABP。根據製造商說明書，ABP單元由實驗室在常規間隔時校準。為使可變性最小化，使用同一品牌裝置自同一收集中心重複跟蹤讀取。參與者報銷名義金額以支付行程及停車費用。為參與者無償提供研究藥劑及調查。使用OMRON T9P (HEM-759-C1)在每次問診時記錄三次診室BP。將第二次及第三次讀取值平均化用於研究分析。另外，在第4週時10名患者將經受血液測試以分析生物化學副作用，施以臨床副作用調

查表，且根據自報導及丸劑計數評估順應性。在完成此調查表時，患者將仍對其治療分配不知情。

在研究結束時，亦評估藥物可接受性及耐受性。記錄所有不良跡象。另外，特別詢問可能與血壓降低藥劑相關聯之臨床不良跡象：眩暈、視覺模糊、暈厥/崩潰、胸痛/心絞痛、呼吸短促、咳嗽、喘息、足水腫、皮膚皮疹、發癢。

試驗具有簡化資料安全及管理委員會，該委員會具有對臨床藥品、試驗及統計資料具有專項知識之兩名核心成員。當10名患者隨機分組至試驗時，召集單獨會議以審閱安全性，且建議研究繼續。

統計考慮因素

考慮到跟蹤損失10%之可能性，計劃規模為50名患者的樣本以在 $p=0.05$ 時提供90%電力來偵測干預與對照之間的12 mmHg之SBP差值，假設患者內之SD差12 mmHg。

統計方式

分析係在意向治療的基礎上進行的。所有測試為雙面且 α 之標稱含量為5%。所有統計分析皆未針對預後共變量進行調整。吾人將使用整個時段期間關於服用丸劑(劑量)及錯過劑量之資料報導對研究藥物之順應性。

線形混合模型用於根據Kenward及Roger方法(Kenward MG, Roger JH. The use of baseline covariates in crossover studies. *Biostatistics* 2010;11(1):1-17.)估算關於血壓自各治療期之基線的變化的治療效果。為恰當調節基線含量，在各治療期(第0週、第6週)開始時收集，此方法使用所有量測值(兩個週期中之基線及跟蹤)作為結果，但解釋個體內之量測值之間的共變量(Liu GF, Lu K, Mogg R, Mallick M, Mehrotra DV. Should

baseline be a covariate or dependent variable in analyses of change from baseline in clinical trials? Stat Med 2009;28(20):2509-30)。表示週期之變量(第一/第二)、量測值之類型(基線/最終)與所接受治療(安慰劑/三重組合組合物)之間的線形對比產生相較於安慰劑，三重組合組合物對於血壓變化之效果的無偏估計。所有可獲得資料包括於該模型中，未估算遺漏資料。若患者遺漏一週期之資料，則使用可獲得週期的資料。僅對包括具有獲自兩個週期之資料的患者進行敏感性分析以查看治療效果是否改進。亦調節理想用於較小樣本規模之Kenward及Roger (2009)之共同特性自由度(Kenward MG,Roger JH.An improved approximation to the precision of fixed effects from restricted maximum likelihood.Computational Statistics&Data Analysis 2009;53(7):2583-95)。

延期測試將依序使用主要結果之不成對的t-測試作為效果。週期效果藉由使用配對t-測試將來自同一患者之第1週期中之主要結果與第2週期中之主要結果進行比較來測試。敏感性分析亦使用普通配對t-測試來將來自同一患者之不同週期(不同治療)之間的主要結果進行比較來執行，忽略各週期之基線含量。

類似於主要終點對具有基線值(例如，日間/夜間動態SBP/DBP)之連續次要終點進行分析。藉由配對t-測試對各週期中不具有基線值之其他連續變量進行分析。報導所有不良跡象之計數及百分比。如敏感性分析，在全部情況(亦即，用於各量測週期之完整資料)重複該等分析。

測試治療效果與年齡(≤ 60 歲對比 > 60 歲)、性別及BMI ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$ 對比 $< 30 \text{ kg/m}^2$)之相互作用。亦實施對於各變化之子組分析。所有分析使用SAS 9.4 (Cary,NC,USA)軟體來實施。

實例3：三重組合對比標準劑量單藥療法對於治療高血壓之比較研究

目的

此研究之主要目的為調查在雙重盲隨機分組對照試驗中，在患有高血壓之患者中，相較於根據當前指導原則之初始化標準劑量單藥療法，是否起始用三重組合療法治療將更有效地降低血壓，且具有較小副作用。次要目的為評估相較於標準護理，此方法是否為安全的且具有較小副作用。

研究設計

此將係對患有1級及2級原發性高血壓之650名患者的為期12週之雙盲隨機分組對照試驗(1:1)。個體將藉由基於中央電腦之隨機化服務隨機分組來用三重組合組合物或根據當前澳大利亞高血壓指導原則之血管收縮素受體阻斷劑(ARB)並視需要選擇添加鈣離子通道阻斷劑(CCB)進行初始治療。在12週時，使用標準化自動化血壓計，主要結果將為平均收縮壓降低。次要結果將包括：在6週、12週時與對照血壓之比例、動態血壓(ABP)量測及耐受性/出現不良跡象。

合格準則

入選準則如下：

-成年人(≥ 18 歲)

-未經治療或當前未進行治療(過去4週未採取治療)，或服用一種BP降低藥物(血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、 β 阻斷劑、醛固酮拮抗劑、 α 阻斷劑)

-在相隔超過一週之兩個時刻所記錄之SBP 140-179 mmHg及/或DBP 90-109 mmHg

-量測中之至少一者應由研究人員藉由研究自動記錄

BP裝置OR記錄在24小時動態BP監測時日間平均值SBP ≥ 135 mmHg
及/或DBP ≥ 85 mmHg

-此等量測中之至少一者應為近期的(在過去12週)

-24小時動態BP監測日間平均值SBP ≥ 135 mmHg及/或DBP ≥ 85
mmHg-12週內隨機記錄

淘汰準則如下：

-對替米沙坦、胺氯地平或吲達帕胺具有禁忌

-造成高血壓之次要證據(例如)腎動脈狹窄；顯著腎臟損傷(eGFR
<50)、升高的血清鉀(上文實驗室正常限制)

-懷孕、母乳哺育及/或可能生育及未在整個研究中使用醫療可接受之
避孕形式(藥理學或阻擋方法)之女性

-在研究組/主治醫師觀點中可能干擾研究進行，包括結果評定之伴隨
疾病、身體損害或精神病狀

-參與並行干預醫學調查或臨床試驗。處於觀測、自然病史及/或流行
病研究未涉及干預之患者為符合條件的。

-參與者負責主要護理或其他負責醫師認為其不適合參與來轉變當前
單藥療法

-不能或不願提供書面知情同意書

-不能完成包括24小時動態BP之研究步驟

-對於組合療法之明確指示

研究治療

對於此等研究，將對具有各組分為最低高血壓治療劑量(LHTD)之
50%之三重組合或具有各組分為最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%之三

重組合進行測試。

若研究對具有各組分為最低高血壓治療劑量(LHTD)之50%之三重組合進行測試，則測試組合物如下。符合入選準則之患者將隨機分組至：1) 包含以下三種組分-替米沙坦10 mg，胺氯地平苯磺酸鹽1.25 mg及吲達帕胺0.625 mg之組合丸劑；或2)替米沙坦40 mg。

若研究對具有各組分為最低高血壓治療劑量(LHTD)之100%之三重組合進行測試，則測試組合物如下。符合入選準則之患者將隨機分組至：1)包含以下三種組分-替米沙坦20 mg，胺氯地平苯磺酸鹽2.5 mg及吲達帕胺1.25 mg之組合丸劑；或2)替米沙坦40 mg。

將要求當前進行單藥療法之患者停止其治療同時採用本研究治療。在6週時，若任一組中BP大於140/90 mmHg，則研究人員將添加胺氯地平苯磺酸鹽(5 mg)。

結果

主要結果將為在12週時對於基線值所調節之群組平均自動化診室收縮壓之間的差值。

次要結果包括以下：

-24小時動態血壓量測

a.在12週時群組平均24小時SBP及DBP之間的差值

b.0至12週群組24小時SBP及DBP中的平均變化之間的差值

c.在12週時群組平均日間SBP及DBP之間的差值，在12週時群組平均夜間SBP及DBP之間的差值

d.群組日間、夜間及24小時BP負荷之間的差值(高於正常白天、夜晚及24小時值之血壓曲線下方之百分比區域，根據NHFA高血壓管理指南

2008)

e. 群組之非杓型百分比(根據NHFA高血壓管理指南2008，夜間BP不低於平均日間BP超過10%)及BP可變性係數(O'Brien, E., G. Parati及G. Stergiou, Hypertension, 2013. 62(6): 第988-94頁)之間的差值。

- 三重群組對比對照群組中之其他血壓量測：

a. 基線至12週的平均舒張壓變化，

b. 在6週及12週時之高血壓對照(與SBP <140 mmHg及DBP <90 mmHg之%)，

c. 在6週時之要求升壓治療之百分比

d. BP對照(如上所定義)及無不良跡象兩者之百分比。

e. 群組SBP及DBP可變性之間的差值

- 耐受性

a. 群組潛在地相關副作用(眩暈、視覺模糊、暈厥/崩潰/跌倒、胸痛/心絞痛、呼吸短促、咳嗽、喘息、踝水腫、皮膚皮疹、發癢、痛風、高血鉀症、低血鉀症、低鈉血症、其他)之間的差值

b. 群組平均鉀、尿酸、血糖、膽固醇分數(cholesterol and fractions)、ALT、AST、UACR(尿白蛋白與肌酐比率)及肌酐含量之間的差值

c. 群組參與撤回治療之間的差值

統計方法

對研究結果之所有分析將根據意向治療原理來實施。對12週時之收縮壓(SBP)之變化的主要分析將使用對包括治療組及基線SBP作為共變數之共變數(ANCOVA)分析來執行。將類似地分析連續的次要結果。其他分

析將包括縱向模型中之6週及12週量測值兩者，縱向模型包括治療組、問診、及藉由問診相互作用之治療以及基線量測值。患者內相關性將使用廣義估算方程式來模型化。相似方式將應用於使用對數二項回歸代替線形回歸的二元終點(例如，高血壓對照)。此亦將為預定義子組分析，包括基線血壓、性別、年齡及高血壓治療病史。詳細分析計劃將在解除綁定之前產生。

實例4：醫藥組合物1

以下醫藥組合物藉由如下表中所示之特定組分及劑量製備。

表6.

藥劑	所提議的劑量 (mg)	所提議的劑量範圍(mg)
組合物A		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.25	1-1.5
氫氯噻嗪	6.25	5-7.5
替米沙坦	10	8-12
組合物B		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.25	1-1.5
吲達帕胺	0.625	0.5-0.75
替米沙坦	10	8-12
組合物C		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.25	1-1.5
氯噻酮	12.5	10-15
替米沙坦	10	8-12
組合物D		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.25	1-1.5
氯噻酮	12.5	10-15
厄貝沙坦	37.5	30-45

實例5：醫藥組合物2

以下醫藥組合物藉由如下表中所示之特定組分及劑量製備。

表7.

藥劑	所提議的劑量(mg)	所提議的劑量範圍(mg)
組合物E		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
氫氯噻嗪	8.25	7.5-10
厄貝沙坦	49.5	45-60
組合物F		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
吲達帕胺	0.825	0.75-1.0
厄貝沙坦	49.5	45-60
組合物G		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
氫氯噻嗪	8.25	7.5-10
替米沙坦	13.2	12-16
組合物H		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
吲達帕胺	0.825	0.75-1.0
替米沙坦	13.2	12-16
組合物I		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
氯噻酮	16.5	15-20
替米沙坦	13.2	12-16
組合物J		
胺氯地平苯磺酸鹽	1.65	1.5-2
氯噻酮	16.5	15-20
厄貝沙坦	49.5	45-60

實例6：醫藥組合物3

以下醫藥組合物藉由如下表中所示之特定組分及劑量製備。

表8.

藥劑	所提議的劑量(mg)	所提議的劑量範圍(mg)
組合物K		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
氫氯噻嗪	12.5	10-18.75
厄貝沙坦	75	60-112.5
組合物L		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
吲達帕胺	1.25	1-1.875
厄貝沙坦	75	60-112.5

藥劑	所提議的劑量(mg)	所提議的劑量範圍(mg)
組合物M		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
氫氯噻嗪	12.5	10-18.75
替米沙坦	20	16-30
組合物N		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
吲達帕胺	1.25	1-1.875
替米沙坦	20	16-30
組合物O		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
氯噻酮	25	20-37.5
替米沙坦	20	16-30
組合物P		
胺氯地平苯磺酸鹽	2.5	2-3.75
氯噻酮	25	20-37.5
厄貝沙坦	75	60-112.5

實施例

實施例1.一種醫藥組合物，其包含

- (a)血管收縮素II受體阻斷劑；
- (b)利尿劑；以及
- (c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約80%。

實施例2.如實施例1之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含血壓降低活性劑之血壓降低組合，其中該等血壓降低活性劑由血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑及鈣離子通道阻斷劑組成。

實施例3.如實施例1或2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例4.如實施例1至3中任一者之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含β阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例5.如實施例1至4中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

實施例6.如實施例5之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含脂質調節劑。

實施例7.如實施例6之醫藥組合物，其中該脂質調節劑為阿托伐他汀、辛伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀或普伐他汀。

實施例8.如實施例6或7之醫藥組合物，其中該脂質調節劑為阿托伐他汀或辛伐他汀。

實施例9.如實施例5之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含血小板功能改變劑。

實施例10.如實施例9之醫藥組合物，其中該血小板功能改變劑為阿司匹靈、噻氯匹啶、二吡待摩、克羅匹多、阿昔單抗或布洛芬。

實施例11.如實施例9或10之醫藥組合物，其中該血小板功能改變劑為阿司匹靈。

實施例12.如實施例5之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含血清高半胱胺酸降低劑。

實施例13.如實施例12之醫藥組合物，其中該血清高半胱胺酸降低劑為葉酸、維生素B6、維生素B12或其組合。

實施例14.如實施例12或13之醫藥組合物，其中該血清高半胱胺酸降低劑為葉酸。

實施例15.如實施例1至14中任一者之醫藥組合物，其中該利尿劑為噻嗪利尿劑。

實施例16.如實施例15之醫藥組合物，其中該噻嗪利尿劑為阿爾噻嗪、苧氟甲噻嗪、氯噻嗪、環戊噻嗪、環噻嗪、氟硫噻嗪、氫氯噻嗪、氫氟噻嗪、美布噻嗪、甲氯噻嗪、多噻嗪、三氯甲噻嗪或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例17.如實施例16之醫藥組合物，其中該噻嗪利尿劑為氫氯噻嗪。

實施例18.如實施例1至14中任一者之醫藥組合物，其中該利尿劑為類噻嗪利尿劑。

實施例19.如實施例18之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆、芬噻唑或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例20.如實施例19之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。

實施例21.如實施例20之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。

實施例22.如實施例19之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為氯噻酮。

實施例23.如實施例1至14中任一項之醫藥組合物，其中該利尿劑為亨氏環利尿劑。

實施例24.如實施例23之醫藥組合物，其中該亨氏環利尿劑為呋喃苯胺酸、布美他尼、依地尼酸、乙氧唑啉、莫唑胺、奧唑啉酮、吡咯他尼、替尼酸、托拉塞米或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例25.如實施例1至14中任一項之醫藥組合物，其中該利尿劑為

二氯苯磺胺、胺氯吡脞、巴馬溴、甘露醇、乙醯偶氮胺、醋甲唑胺、螺內酯、胺苯喋啶或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例26.如實施例1至25中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平、二氫吡啶、樂卡地平、尼群地平、西尼地平、馬尼地平、米貝地爾、苧普地爾、巴尼地平、尼伐地平、加洛帕米、利多氟嗪、阿拉尼地平、多他利嗪、二丙維林或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例27.如實施例26之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例28.如實施例27之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例29.如實施例1至28中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦、替米沙坦、纈沙坦、坎地沙坦、依普羅沙坦、奧美沙坦、阿齊沙坦、洛沙坦或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例30.如實施例29之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦。

實施例31.如實施例29之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦。

實施例32.如實施例1至31中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約40%至約60%。

實施例33.如實施例32之醫藥組合物，其中該利尿劑為噻嗪利尿劑，

且該噻嗪利尿劑之劑量為噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例34.如實施例33之醫藥組合物，其中該噻嗪利尿劑為氫氯噻嗪，且該氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg。

實施例35.如實施例32之醫藥組合物，其中該利尿劑為類噻嗪，且該類噻嗪利尿劑之劑量為類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例36.如實施例35之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且該吲達帕胺之劑量為約0.625 mg。

實施例37.如實施例35之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為氯噻酮，且該氯噻酮之劑量為約12.5 mg。

實施例38.如實施例32之醫藥組合物，其中該利尿劑為亨氏環利尿劑，且該亨氏環利尿劑之劑量為亨氏環利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例39.如實施例32至38中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量為鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例40.如實施例39之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例41.如實施例32至40中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約50%。

實施例42.如實施例41之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷

劑為厄貝沙坦，且該厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg。

實施例43.如實施例41之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，且該替米沙坦之劑量為約10 mg。

實施例44.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為氫氯噻嗪，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例45.如實施例44之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，氫氯噻嗪之劑量為約5 mg至約7.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例46.如實施例45之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例47.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為氫氯噻嗪，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例48.如實施例47之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，氫氯噻嗪之劑量為約5 mg至約7.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例49.如實施例48之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約10 mg，氫氯噻嗪之劑量為約6.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例50.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦、該利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平

苯磺酸鹽。

實施例51.如實施例50之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例52.如實施例51之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平之劑量為約1.25 mg。

實施例53.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例54.如實施例53之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，吲達帕胺之劑量為約0.5 mg至約0.75 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例55.如實施例54之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約10 mg，吲達帕胺之劑量為約0.625 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例56.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為氯噻酮，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例57.如實施例56之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約8 mg至約12 mg，氯噻酮之劑量為約10 mg至約15 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例58.如實施例57之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約10 mg，氯噻酮之劑量為約12.5 mg，及胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25

mg。

實施例59.如實施例32之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為氯噻酮，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例60.如實施例59之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約30 mg至約45 mg，氯噻酮之劑量為約10 mg至約15 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1 mg至約1.5 mg。

實施例61.如實施例60之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約37.5 mg，氯噻酮之劑量為約12.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.25 mg。

實施例62.如實施例1至31中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約60%至約80%。

實施例63.如實施例62之醫藥組合物，其中該利尿劑為噻嗪利尿劑，且該噻嗪利尿劑之劑量為噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)之約66%。

實施例64.如實施例63之醫藥組合物，其中該噻嗪利尿劑為氫氯噻嗪，且該氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg。

實施例65.如實施例62之醫藥組合物，其中該利尿劑為類噻嗪利尿劑，且該類噻嗪利尿劑之劑量為類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

實施例66.如實施例65之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且該吲達帕胺之劑量為約0.825 mg。

實施例67.如實施例65之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為氯噻酮，且該氯噻酮之劑量為約16.5 mg。

實施例68.如實施例62之醫藥組合物，其中該利尿劑為亨氏環利尿劑，且該亨氏環利尿劑之劑量為亨氏環利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

實施例69.如實施例62至68中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量為鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

實施例70.如實施例69之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽的劑量為約1.65 mg。

實施例71.如實施例62至70中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量為血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約66%。

實施例72.如實施例71之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，且該厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg。

實施例73.如實施例71之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，且該替米沙坦之劑量為約13.2 mg。

實施例74.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為氫氯噻嗪，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例75.如實施例74之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，氫氯噻嗪之劑量為約7.5 mg至約10 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例76.如實施例75之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

實施例77.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為氫氯噻嗪，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例78.如實施例77之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，氫氯噻嗪之劑量為約7.5 mg至約10 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例79.如實施例78之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約13.2 mg，氫氯噻嗪之劑量為約8.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

實施例80.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例81.如實施例80之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，吲達帕胺之劑量為約0.75 mg至約1.0 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例82.如實施例81之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，吲達帕胺之劑量為約0.825 mg，且胺氯地平之劑量為約1.65 mg。

實施例83.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例84.如實施例83之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，吲達帕胺之劑量為約0.75 mg至約1.0 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例85.如實施例84之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約13.2 mg，吲達帕胺之劑量為約0.825 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

實施例86.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為替米沙坦，該利尿劑為氯噻酮，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例87.如實施例86之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約12 mg至約16 mg，氯噻酮之劑量為約15 mg至約20 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例88.如實施例87之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約13.2 mg，氯噻酮之劑量為約16.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

實施例89.如實施例62之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑為厄貝沙坦，該利尿劑為氯噻酮，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例90.如實施例89之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約45 mg至約60 mg，氯噻酮之劑量為約15 mg至約20 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.5 mg至約2 mg。

實施例91.如實施例90之醫藥組合物，其中厄貝沙坦之劑量為約49.5 mg，氯噻酮之劑量為約16.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約1.65 mg。

mg。

實施例92.如實施例1至91中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例93.如實施例92之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例94.如實施例92之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例95.如實施例92之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例96.如實施例92至95中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任一者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例97.如實施例96之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例98.如實施例97之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例99.如實施例96之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例100.如實施例99之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例101.如實施例96之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例102.如實施例101之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例103.如實施例92至95中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任一者的劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例104.如實施例103之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例105.如實施例104之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

實施例106.如實施例103之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例107.如實施例106之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利

尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)之約200%取代。

實施例108.如實施例103之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例109.如實施例108之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

實施例110.如實施例1至91中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例111.如實施例110之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例112.如實施例110之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例113.如實施例110之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約250%取代。

實施例114.如實施例110至113中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例115.如實施例114之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例116.如實施例115之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例117.如實施例114之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例118.如實施例117之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例119.如實施例114之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%取代。

實施例120.如實施例119之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%取代。

實施例121.如實施例110至113中任一項之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑及該鈣離子通道阻斷劑中之任兩者之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑、該利尿劑或該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例122.如實施例121之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例123.如實施例122之醫藥組合物，其中該血管收縮素II受體阻斷劑之劑量由該血管收縮素II受體阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

實施例124.如實施例121之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例125.如實施例124之醫藥組合物，其中該利尿劑之劑量由該利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)之約200%取代。

實施例126.如實施例121之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約150%至約250%取代。

實施例127.如任何實施例126之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量由該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約200%取代。

實施例128：一種醫藥組合物，其包含

- (a)替米沙坦；
- (b)類噻嗪利尿劑；以及
- (c)鈣離子通道阻斷劑

其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約150%。

實施例129：如實施例128之醫藥組合物，其中該醫藥組合物基本上不含血管收縮素轉化酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、 β 阻斷劑或其醫藥學上可接受之鹽、脂質調節劑、血小板功能改變劑、血清高半胱胺酸降低劑或其組合。

實施例130：如實施例128或129之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為噻乙唑酮、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克侖、希伯胺、吲達帕胺、氯索隆、芬噻唑或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例131：如實施例130之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺或其水合物。

實施例132：如實施例131之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺。

實施例133：如實施例128至132中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平、硝苯地平、地爾硫卓、尼莫地平、維拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯維地平、二氫吡啶、樂卡地平、尼群地平、西尼地平、馬尼地平、米貝地爾、苳普地爾、巴尼地平、尼伐地平、加洛帕米、利多氟嗪、阿拉尼地平、多他利嗪、二丙維林或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

實施例134：如實施例133之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例135：如實施例134之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例136：如實施例128至135中任一項之醫藥組合物，其中各(a)、(b)及(c)之劑量為各該(a)、(b)及(c)之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約80%至約120%。

實施例137：如實施例136之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑之劑量為類噻嗪利尿劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

實施例138：如實施例137之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且該吲達帕胺之劑量為約1.25 mg。

實施例139：如實施例136至138中任一項之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑之劑量為該鈣離子通道阻斷劑之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

實施例140：如實施例139之醫藥組合物，其中該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

實施例141：如實施例136至140中任一項之醫藥組合物，其中該替米沙坦之劑量為替米沙坦之最低高血壓治療劑量(LHTD)的約100%。

實施例142：如實施例141之醫藥組合物，其中該替米沙坦之劑量為約20 mg。

實施例143：如實施例136之醫藥組合物，其中該類噻嗪利尿劑為吲達帕胺，且該鈣離子通道阻斷劑為胺氯地平苯磺酸鹽。

實施例144：如實施例143之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約16 mg至約24 mg，吲達帕胺之劑量為約1 mg至約1.5 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2 mg至約3 mg。

實施例145：如實施例143之醫藥組合物，其中替米沙坦之劑量為約20 mg，吲達帕胺之劑量為約1.25 mg，且胺氯地平苯磺酸鹽之劑量為約2.5 mg。

實施例146.如實施例1至145中任一項之醫藥組合物，其中(a)、(b)及(c)經提供於一種調配物中。

實施例147.如實施例1至145中任一項之醫藥組合物，其中(a)、(b)及(c)經各自提供於單獨的調配物中。

實施例148.如實施例1至145中任一項之醫藥組合物，其中該(a)、(b)及(c)中之兩者經提供於一種調配物中。

實施例149.如實施例1至148中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物呈丸劑、錠劑或膠囊形式。

實施例150.如實施例1至149中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適用於經口投與。

實施例151：一種治療有需要之個體之高血壓的方法，該方法包含投與如實施例1至150中任一項之醫藥組合物。

實施例152.如實施例151之方法，其中該治療使得收縮壓(SBP)小於約140 mmHg。

實施例153.如實施例150或151之方法，其中該治療使得收縮壓(SBP)降低約10 mmHg或更大。

實施例154.如實施例150至153中任一者之方法，其中該治療使得舒張壓(DBP)小於約90 mmHg。

實施例155.如實施例150至154中任一者之方法，其中該治療使得舒張壓(DBP)降低約5 mmHg或更大。

實施例156.如實施例150至155中任一者之方法，其中治療使得收縮壓(SBP)之降低大於藉由該醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。

實施例157.如實施例150至156中任一者之方法，其中治療使得舒張壓(DBP)之降低大於藉由該醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量所獲得的降低。

實施例158.如實施例150至157中任一者之方法，其中當相較於用該

醫藥組合物中之(a)、(b)及(c)中之任一者之絕對最低高血壓治療劑量進行治療時，該治療導致更長期耐受性且副作用之風險減小。

實施例159.如實施例150至158中任一者之方法，其中該治療為高血壓之初始或一線治療。

實施例160.如實施例150至159中任一者之方法，其中該個體在治療之前未接受任何先前高血壓療法。

雖然已在本文中展示並描述本揭示案之較佳實施例，但對於熟習此項技術者應顯而易見，此等實施例僅以舉例方式提供。熟習此項技術者現將在不背離本揭示案之情況下想到許多變化、改變及取代。應理解，本文中所描述的本揭示案之實施例之各種替代例可在實踐本揭示案時使用。預期以下申請專利範圍界定本揭示案之範疇，且因此涵蓋在此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。