(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116327958 A
(43)申请公布日 2023.06.27

(21)申请号 202310463571.8

(22)申请日 2018.01.23

(30)优先权数据
62/450,324 2017.01.25 US

(62)分案原申请数据
201880021071.6 2018.01.23

(71)申请人 乔治全球健康研究院
地址 澳大利亚新南威尔士州

(72)发明人 安东尼·罗杰斯
史蒂芬·麦克马洪

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶

(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/4422(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)

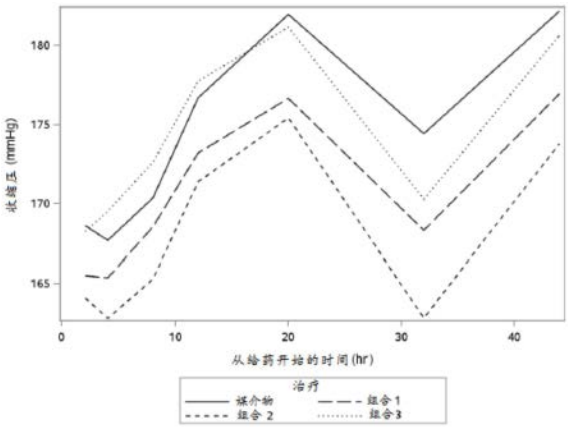
权利要求书1页 说明书51页 附图3页

(54)发明名称

用于治疗高血压的组合物

(57)摘要

本文提供了可用于治疗高血压的药物组合物,其包含血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂。这些组合物以每种药剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的40-80%的剂量施用。本申请还涉及包含替米沙坦、噻嗪样利尿剂和钙通道阻滞剂的组合物,其以每种药剂的LHTD的80-150%的剂量施用。



CN 116327958 A

1.一种药物组合物,其包含

(a)血管紧张素II受体阻滞剂;

(b)利尿剂;和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40%至约80%。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含血管紧张素转化酶抑制剂或其药学上可接受的盐、β受体阻滞剂或其药学上可接受的盐、脂质调节剂、血小板功能改变剂、血清高半胱氨酸降低剂或其组合。

3.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述利尿剂是噻嗪样利尿剂。

4.根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是喹乙宗、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克仑、希帕胺、吲达帕胺、氯索隆、芬喹唑或其药学上可接受的盐或水合物。

5.根据权利要求4所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺或其水合物。

6.根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺。

7.根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平、硝苯地平、地尔硫卓、尼莫地平、维拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯维地平、二氢吡啶、乐卡地平、尼群地平、西尼地平、马尼地平、咪拉地尔、苄普地尔、巴尼地平、尼伐地平、戈洛帕米、利多氟嗪、阿雷地平、多他利嗪、二丙维林或其药学上可接受的盐或水合物。

8.根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐。

9.根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

10.一种药物组合物,其包含

(a)替米沙坦;

(b)噻嗪样利尿剂;和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约150%。

用于治疗高血压的组合物

本申请是申请日为2018年01月23日、申请号为201880021071.6、发明名称为“用于治疗高血压的组合物”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2018年01月23日、申请号为PCT/IB2018/000083)的分案申请。

交叉引用

[0001] 本申请要求2017年1月25日提交的第62/450,324号美国临时申请的权益,该临时申请通过引用整体并入本文。

背景技术

[0002] 高血压(high blood pressure),也称为高血压(hypertension),是可预防的发病率和死亡率的首要原因,并且已确定降低血压(BP)的治疗是有益的。然而,尽管有大量降血压药物可供使用,但如多个大规模群体研究所证明的,许多患者的血压控制仍然很差。血压控制差的影响因素包括依从性差、建议多个向上滴定步骤的指南复杂以及治疗惯性。此外,大多数接受治疗的患者仅接受单一疗法,其即使在副作用增加且耐受性降低的高剂量下效力仍然有限。因此,需要有效且可耐受的用于降低高血压的新治疗。

发明内容

[0003] 在一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含

(a)血管紧张素II受体阻滞剂;

(b)利尿剂;和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40%至约80%。

[0004] 在一些实施方案中,所述药物组合物基本上不含血管紧张素转化酶抑制剂或其药学上可接受的盐、β受体阻滞剂或其药学上可接受的盐、脂质调节剂、血小板功能改变剂、血清高半胱氨酸降低剂或其组合。

[0005] 在一些实施方案中,所述利尿剂是噻嗪样利尿剂。在一些实施方案中,所述噻嗪样利尿剂是喹乙宗、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克仑、希帕胺、吲达帕胺、氯索隆、芬喹唑或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺(indapamide)或其水合物。在一些实施方案中,所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺。

[0006] 在一些实施方案中,所述钙通道阻滞剂是氨氯地平、硝苯地平、地尔硫卓、尼莫地平、维拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯维地平、二氢吡啶、乐卡地平、尼群地平、西尼地平、马尼地平、咪拉地尔、苄普地尔、巴尼地平、尼伐地平、戈洛帕米、利多氟嗪、阿雷地平、多他利嗪、二丙维林或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,所述钙通道阻滞剂是氨氯地平其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0007] 在一些实施方案中，所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦、洛沙坦或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦。

[0008] 在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40％至约60％。在一些实施方案中，所述利尿剂是噻嗪样利尿剂，并且所述噻嗪样利尿剂的剂量为所述噻嗪样利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。在一些实施方案中，所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺，并且吲达帕胺的剂量为约0.625mg。在一些实施方案中，所述钙通道阻滞剂的剂量为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。在一些实施方案中，所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。在一些实施方案中，所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。在一些实施方案中，所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦，并且替米沙坦的剂量为约10mg。在一些实施方案中，所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦，所述利尿剂是吲达帕胺，并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约8mg至约12mg，吲达帕胺的剂量为约0.5mg至约0.75mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约10mg，吲达帕胺的剂量为约0.625mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0009] 在另一方面，提供了一种药物组合物，其包含

(a)替米沙坦；

(b)噻嗪样利尿剂；和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。

[0010] 在一些实施方案中，所述药物组合物基本上不含血管紧张素转化酶抑制剂或其药学上可接受的盐、β受体阻滞剂或其药学上可接受的盐、脂质调节剂、血小板功能改变剂、血清高半胱氨酸降低剂或其组合。

[0011] 在一些实施方案中，所述噻嗪样利尿剂是喹乙宗、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克仑、希帕胺、吲达帕胺、氯索隆、芬喹唑或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺或其水合物。在一些实施方案中，所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺。

[0012] 在一些实施方案中，所述钙通道阻滞剂是氨氯地平、硝苯地平、地尔硫卓、尼莫地平、维拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯维地平、二氢吡啶、乐卡地平、尼群地平、西尼地平、马尼地平、咪拉地尔、苄普地尔、巴尼地平、尼伐地平、戈洛帕米、利多氟嗪、阿雷地平、多他利嗪、二丙维林或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，所述钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0013] 在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约120％。在一些实施方案中，所述噻嗪样利尿剂的剂量为所述噻嗪样利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，所述噻嗪样利

尿剂是吲达帕胺，并且吲达帕胺的剂量为约1.25mg。在一些实施方案中，所述钙通道阻滞剂的剂量为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.5mg。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为替米沙坦的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约20mg。在一些实施方案中，所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺，并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约16mg至约24mg，吲达帕胺的剂量为约1mg至约1.5mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2mg至约3mg。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约20mg，吲达帕胺的剂量为约1.25mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.5mg。

[0014] 在本文公开的药物组合物的一些实施方案中，(a)、(b)和(c)在一个制剂中提供。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自在单独的制剂中提供。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)中的两种在一个制剂中提供。在一些实施方案中，所述药物组合物为丸剂、片剂或胶囊的形式。在一些实施方案中，所述药物组合物适合于口服给药。

[0015] 本文还提供了一种治疗有需要的受试者的高血压的方法，其包括施用本文公开的任一种药物组合物。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)低于约140mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低约10mmHg或更多。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)低于约90mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低约5mmHg或更多。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)的降低大于该药物组合物中(a)、(b)和(c)中任一种的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)的降低大于该药物组合物中(a)、(b)和(c)中任一种的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。在一些实施方案中，与采用该药物组合物中(a)、(b)和(c)中任一种的完全最低高血压治疗剂量的治疗相比，该治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。在一些实施方案中，所述治疗是高血压的初始或一线治疗。在一些实施方案中，所述受试者在治疗前未接受任何既往高血压疗法。

[0016] 在另一方面，本文提供了一种药物组合物，其基本上由以下成分组成

(a)血管紧张素II受体阻滞剂；

(b)利尿剂；和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40％至约80％。

[0017] 在另一方面，本文提供了一种药物组合物，其基本上由以下成分组成

(a)血管紧张素II受体阻滞剂，如替米沙坦；

(b)噻嗪样利尿剂；和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约120％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约90％至约110％。

援引并入

[0018] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文，其程度如同具体地且个别地指出每一单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

附图说明

[0019] 本公开内容的新颖特征在随附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用到本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图，将会对本公开内容的特征和优点获得更好的理解，在这些附

图中：

[0020] 图1按治疗显示了时段中的平均收缩压(mmHg)。

[0021] 图2按治疗显示了时段中的平均舒张压(mmHg)。

[0022] 图3按治疗显示了时段中的平均心率。

具体实施方式

[0023] 本文提供了用于治疗高血压的药物组合物，其包含血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂。在一些实施方案中，每种组分的剂量低于被批准用于治疗高血压的最低剂量。本公开认识到本文所述的低剂量联合疗法的技术效果，包括但不限于使用低剂量以在保持或改善益处的同时避免或减轻副作用、某些药物组合的协同治疗益处、早期引入联合疗法以改善治疗效果等。在一方面，本文描述了用于治疗高血压的低剂量组合式组合物，该治疗包括高血压的初始或一线治疗。

某些术语

[0024] 除非上下文另有明确规定，否则如本文和所附权利要求书中所用的，单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物。因此，例如，提及“一种药剂”包括多种这样的药剂，而提及“该组合物”包括提及一种或多种组合物(或多个组合物)及本领域技术人员已知的其等同物，等等。当本文针对物理性质如分子量或化学性质如化学式使用范围时，旨在包括本文的范围和具体实施方案的所有组合和子组合。当提及数字或数值范围时，术语“约”意指所提及的数字或数值范围是实验变异性内(或在统计学实验误差内)的近似值，因此在一些实施方案中，数字或数值范围在所述数字或数值范围上下1％至10％变化。术语“包含”(和相关术语，如“包括”或“具有”)并非旨在排除以下事实——在其它某些实施方案中，例如本文所述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案可“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”。

[0025] 除非有相反的说明，否则如说明书和所附权利要求书中所用的，以下术语具有下面所示的含义。

[0026] 如本文所用的“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。在一些实施方案中，任何一种本文所述化合物的药学上可接受的盐是经美国食品和药品管理局批准使用的形式。本文所述化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0027] “药学上可接受的酸加成盐”是指这样的盐，其保留游离碱的生物有效性和性质，在生物学上或其它方面合乎需要，并且与诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成。还包括与诸如脂族单羧酸和脂族二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟

基链烷酸、链烷二酸、芳香酸、脂族和芳族磺酸等有机酸形成的盐，并且该有机酸包括，例如，乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此，示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涉及氨基酸的盐如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见，例如，Berge S.M.等人，“Pharmaceutical Salts,”Journal of Pharmaceutical Science,66:1-19(1997)，其通过引用整体并入本文)。碱性化合物的酸加成盐可根据熟练技术人员熟悉的方法和技术通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备。

[0028] “药学上可接受的碱加成盐”是指这样的盐，其保留游离酸的生物有效性和性质，并在生物学上或其它方面合乎需要。这些盐通过无机碱或有机碱与游离酸的加成来制备。药学上可接受的碱加成盐可用金属或胺(如碱金属和碱土金属或有机胺)形成。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐：伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人，同上。

[0029] 如本文所用的，“水合物”是含有化学计量或非化学计量的量的水的化合物，并且在一些实施方案中，其在用水结晶的过程中形成。水合物意在包括被美国食品和药品管理局批准使用的任何一种本文所述化合物的水合物。

[0030] 如本文所用的，关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”是指对所治疗的受试者的一般健康没有持久的有害影响。

[0031] 如本文所用的，术语“施用”、“给药”等是指可用来使化合物或组合物能够递送至所需生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内、血管内或输注)、局部和直肠给药。本领域技术人员熟悉可与本文所述的化合物和方法一起使用的给药技术。在一些实施方案中，口服施用本文所述的化合物和组合物。

[0032] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳纲的任何成员：人；非人灵长类动物，如黑猩猩，及其它猿和猴物种；农场动物，如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物，如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物，如大鼠、小鼠和豚鼠，等等。在一个方面，哺乳动物是人。

[0033] 如本文所用的，“治疗”或“处理”或“缓解”或“减轻”可互换使用。这些术语是指用于获得有益或期望的结果的方法，该有益或期望的结果包括但不限于治疗益处和/或预防益处。“治疗益处”意指所治疗的潜在病症的根除或减轻。此外，治疗益处也可如下实现：根

除或减轻与潜在病症相关的一种或多种生理症状，使得在患者中观察到改善，尽管该患者可能仍然罹患该潜在病症。对于预防益处，可将组合物施用于有发生特定疾病的风险的患者，或施用于报告有疾病的一种或多种生理症状的患者，即使可能尚未作出该疾病的诊断。

三联组合物

[0034] 本文描述了包含(a)血管紧张素II受体阻滞剂、(b)利尿剂和(c)钙通道阻滞剂的药物组合物；其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40％至约80％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40％至约60％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约60％至约80％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约66％。

[0035] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含降血压活性剂的降血压组合，其中所述降血压活性剂由血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂组成。

[0036] 在另一方面，本文描述了包含(a)血管紧张素II受体阻滞剂如替米沙坦、(b)噻嗪样利尿剂和(c)钙通道阻滞剂的药物组合物；其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约120％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约90％至约110％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约95％至约105％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。

[0037] 在一些实施方案中，本文公开的药物组合物基本上不含血管紧张素转化酶抑制剂(ACE抑制剂)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，该血管紧张素转化酶抑制剂包括但不限于贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、群多普利或其药学上可接受的盐或水合物。

[0038] 此外，本文描述了基本上由(a)血管紧张素II受体阻滞剂、(b)利尿剂和(c)钙通道阻滞剂组成的药物组合物；其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40％至约80％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40％至约60％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约60％至约80％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约66％。

[0039] 此外，本文描述了基本上由(a)血管紧张素II受体阻滞剂如替米沙坦、(b)噻嗪样利尿剂和(c)钙通道阻滞剂组成的药物组合物；其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约120％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量

(LHTD)的约90％至约110％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约95％至约105％。在一些实施方案中，(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。

[0040] 在一些实施方案中，本文公开的药物组合物在具有中度升高的血压的受试者中实现显著的血压降低。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物在具有中度升高的血压的受试者中实现显著的血压降低，副作用极小、不显著或无副作用。

β受体阻滞剂

[0041] 在一些实施方案中，本文公开的药物组合物基本上不含β受体阻滞剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，β受体阻滞剂是抑制交感神经系统的肾上腺素能β受体上针对内源性儿茶酚胺肾上腺素(肾上腺素)和去甲肾上腺素(正肾上腺素)的受体位点的化合物。在一些实施方案中，β受体阻滞剂包括但不限于β-肾上腺素能阻滞剂、β受体拮抗剂、β-肾上腺素能拮抗剂、β-肾上腺素受体拮抗剂或β肾上腺素能受体拮抗剂。在一些实施方案中，β受体阻滞剂抑制所有类型的β-肾上腺素能受体的活化。在一些实施方案中，β受体阻滞剂抑制β-肾上腺素能受体和α-肾上腺素能受体二者。在一些实施方案中，β受体阻滞剂对以下β受体之一具有选择性：β1受体、β2受体和β3受体。

[0042] 在一些实施方案中，β受体阻滞剂是非选择性β-肾上腺素受体拮抗剂。非选择性β-肾上腺素受体拮抗剂的实例包括但不限于吲哚洛尔、普萘洛尔、氧烯洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、卡替洛尔、喷布洛尔和纳多洛尔。在一些实施方案中，β受体阻滞剂是具有组合的β-肾上腺素受体和α-肾上腺素受体阻滞作用的化合物。合适的实例包括但不限于卡维地洛、布新洛尔和拉贝洛尔。在一些实施方案中，β受体阻滞剂是β_1选择性肾上腺素受体拮抗剂。β_1选择性肾上腺素受体拮抗剂的实例包括但不限于阿替洛尔、比索洛尔、倍他洛尔、美托洛尔、塞利洛尔、艾司洛尔、奈比洛尔和醋丁洛尔。在一些实施方案中，β受体阻滞剂是β_2选择性肾上腺素受体拮抗剂，如布他沙明。

[0043] 在一些实施方案中，β受体阻滞剂是醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、艾司洛尔、喷布洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈必洛尔、吲哚洛尔、索他洛尔、普萘洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、噻吗洛尔、艾司洛尔、塞利洛尔、氧烯洛尔、左布诺洛尔、普拉洛尔、美替洛尔、兰地洛尔、波吲洛尔、丙萘洛尔、布他沙明、贝凡洛尔、特他洛尔、阿罗洛尔、左倍他洛尔、苯呋洛尔、氨磺洛尔、替利洛尔或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，β受体阻滞剂是醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、艾司洛尔、喷布洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈比洛尔、吲哚洛尔、索他洛尔、普萘洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，β受体阻滞剂是醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、氧烯洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈比洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、噻吗洛尔或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，β受体阻滞剂是阿替洛尔。在一些实施方案中，β受体阻滞剂是比索洛尔或其药学上可接受的盐。

脂质调节剂

[0044] 在一些实施方案中，本文公开的药物组合物基本上不含脂质调节剂、血小板功能改变剂、血清高半胱氨酸降低剂或其组合。

[0045] 在一些实施方案中，本文公开的药物组合物基本上不含脂质调节剂。在一些实施

方案中，脂质调节剂是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG CoA)还原酶抑制剂，也称为他汀。在一些实施方案中，脂质调节剂是阿托伐他汀、辛伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀或普伐他汀。在一些实施方案中，脂质调节剂是阿托伐他汀或辛伐他汀。在一些实施方案中，脂质调节剂是阿托伐他汀。在一些实施方案中，脂质调节剂是辛伐他汀。

血小板功能改变剂

[0046] 在一些实施方案中，本文公开的药物组合物基本上不含血小板功能改变剂。在一些实施方案中，血小板功能改变剂是阿司匹林、噻氯匹定、双嘧达莫或氯吡格雷。在一些实施方案中，血小板功能改变剂是糖蛋白IIb/IIIa受体抑制剂，如阿昔单抗。在一些实施方案中，血小板功能改变剂是非甾体抗炎药，如布洛芬。在一些实施方案中，血小板功能改变剂是阿司匹林、噻氯匹定、双嘧达莫、氯吡格雷、阿昔单抗或布洛芬。在一些实施方案中，血小板功能改变剂是阿司匹林。

血清高半胱氨酸降低剂

[0047] 在一些实施方案中，本文公开的药物组合物基本上不含血清高半胱氨酸降低剂。在一些实施方案中，血清高半胱氨酸降低剂是叶酸、维生素B6或维生素B12或其组合。在一些实施方案中，血清高半胱氨酸降低剂是叶酸。

血管紧张素II受体拮抗剂/阻滞剂

[0048] 如本文所用的，血管紧张素II受体拮抗剂或阻滞剂(ARB)是通过阻止血管紧张素II与血管周围肌肉上的血管紧张素II受体结合来调节血管紧张素II作用的化合物。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂是洛沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂是洛沙坦。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂是缬沙坦。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂是坎地沙坦。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂是依普罗沙坦。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦。

利尿剂

[0049] 如本文所用的，利尿剂是指增加尿流量的化合物。利尿剂按化学结构(噻嗪类利尿剂和噻嗪样利尿剂)、作用部位(如袢利尿剂)或药理学作用(如渗透性利尿剂、碳酸酐酶抑制剂和留钾利尿剂)分类。

[0050] 在一些实施方案中，本文公开的药物组合物包含噻嗪类利尿剂。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物包含噻嗪样利尿剂。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物包含袢利尿剂。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物包含渗透性利尿剂。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物包含碳酸酐酶抑制剂。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物包含留钾利尿剂。

噻嗪类利尿剂

[0051] 如本文所用的，噻嗪类利尿剂是指含有苯并噻二嗪分子结构的化合物。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂抑制肾脏远端小管中钠和氯的重吸收，这导致钠和水的尿排泄增加。噻嗪类利尿剂的实例包括但不限于阿尔噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻嗪、环戊噻嗪、环噻嗪、依匹噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、美布噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪和三氯噻嗪。

在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是阿尔噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻嗪、环戊噻嗪、环噻

嗪、依匹噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、美布噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪、三氯噻嗪或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是阿尔噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是苄氟噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是氯噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是环戊噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是环噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是依匹噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是氢氯噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是氢氟噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是美布噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是甲氯噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是泊利噻嗪。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂是三氯噻嗪。

噻嗪样利尿剂

[0052] 如本文所用的，噻嗪类利尿剂是磺酰胺利尿剂，其具有与噻嗪类利尿剂相似的生理学特性，但不具有噻嗪的化学性质(即不具有苯并噻二嗪核心)。噻嗪样利尿剂的实例包括但不限于喹乙宗、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克仑、希帕胺、吲达帕胺、氯索隆和芬喹唑。

[0053] 在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是喹乙宗、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克仑、希帕胺、吲达帕胺、氯索隆、芬喹唑或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是喹乙宗。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是氯帕胺。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是氯噻酮。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是美夫西特。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是氯非那胺。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是美托拉宗。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是美替克仑。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是希帕胺。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是吲达帕胺或其水合物。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是吲达帕胺。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是氯索隆。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂是芬喹唑。

袢利尿剂

[0054] 如本文所用的，袢利尿剂是在享勒袢升支粗段中作用于Na+/K+/2Cl-协同转运蛋白以抑制钠、氯和钾重吸收的化合物。袢利尿剂的实例包括但不限于呋塞米、布美他尼、依他尼酸、依托唑啉、莫唑胺、奥唑林酮、吡咯他尼、替尼酸和托拉塞米。在一些实施方案中，袢利尿剂是呋塞米、布美他尼、依他尼酸、依托唑啉、莫唑胺、奥唑林酮、吡咯他尼、替尼酸、托拉塞米或其药学上可接受的盐或水合物。

其它利尿剂

[0055] 渗透性利尿剂是导致水被保留在近端小管和享勒袢降支内的化合物。在一些实施方案中，渗透性利尿剂扩大流体和血浆体积并增加向肾脏的血流量。实例包括但不限于甘露醇和甘油。

碳酸酐酶抑制剂

[0056] 如本文所用的碳酸酐酶抑制剂是作为碳酸酐酶的抑制剂的化合物。在一些实施方案中，碳酸酐酶抑制剂增加伴随有钠、钾和水的碳酸氢盐的排泄，这导致碱性尿流量增加。在一些实施方案中，碳酸酐酶抑制剂抑制碳酸氢盐从近曲小管向间质中的输送，这导致被再吸收的钠变少并且在尿中提供更大的钠、碳酸氢盐和水损失。这样的化合物的实例包括但不限于乙酰唑胺、双氯非那胺和甲醋唑胺。

留钾利尿剂

[0057] 留钾利尿剂是与醛固酮竞争细胞内胞质受体位点或直接阻断钠通道特别是上皮钠通道(ENaC)的化合物。留钾利尿剂的实例包括但不限于阿米洛利、螺内酯、依普利酮、氨苯蝶啶、坎利酸钾。

[0058] 考虑使用的其它利尿剂还包括但不限于咖啡因、茶碱、可可碱、托伐普坦、考尼伐坦、多巴胺和帕马溴。

[0059] 在一些实施方案中,利尿剂是双氯非那胺、阿米洛利、帕马溴、甘露醇、乙酰唑胺、甲醋唑胺、螺内酯、氨苯蝶啶或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,利尿剂是双氯非那胺。在一些实施方案中,利尿剂是阿米洛利。在一些实施方案中,利尿剂是帕马溴。在一些实施方案中,利尿剂是甘露醇。在一些实施方案中,利尿剂是乙酰唑胺。在一些实施方案中,利尿剂是甲醋唑胺。在一些实施方案中,利尿剂是螺内酯。在一些实施方案中,利尿剂是氨苯蝶啶。

钙通道阻滞剂

[0060] 如本文所用的,钙通道阻滞剂是通过减少钙流入血管平滑肌细胞而促进血管舒张活动的化合物。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是氨氯地平、硝苯地平、地尔硫卓、尼莫地平、维拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯维地平、二氢吡啶、乐卡地平、尼群地平、西尼地平、马尼地平、咪拉地尔、苄普地尔、巴尼地平、尼伐地平、戈洛帕米、利多氟嗪、阿雷地平、多他利嗪、二丙维林或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是氨氯地平、硝苯地平、地尔硫卓、尼莫地平、维拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯维地平或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是硝苯地平。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是地尔硫卓。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是尼莫地平。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是维拉帕米。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是伊拉地平。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是非洛地平。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是尼卡地平。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是尼索地平。在一些实施方案中,钙通道阻滞剂是氯维地平。

最低高血压治疗剂量

[0061] 如本文所用的,最低高血压治疗剂量(LHTD)是指由美国食品和药品管理局批准的单一高血压药剂的最低强度剂量,并且截至本申请的申请日,未被橙皮书(Orange Book)数据库(http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/)标记为“停止使用”。对于最低高血压治疗剂量与最低制造剂量不同的情况,最低高血压治疗剂量不包括最低制造剂量。此外,对于最低高血压治疗剂量与医生建议的剂量不同的情况,最低高血压治疗剂量不包括医生建议的剂量。此外,本文所述的血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压剂量是指经美国食品和药品管理局批准使用的血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂形式的剂量,包括其游离碱、药学上可接受的盐或水合物。

[0062] 在一些实施方案中,血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40%至约80%。在一些实施方案中,血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40%至约70%。在一些实施方案中,血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40%至约60%。在一些实施方案中,血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40%至约50%。在一些实施方案中,血管紧张素II受体阻滞剂的剂量

为最低高血压治疗剂量的约45％至约55％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约80％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约70％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约60％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约80％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约70％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约70％至约80％。

[0063] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％、约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％或约60％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％或约55％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％或约71％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约66％。

[0064] 在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约80％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约70％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约60％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约50％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％至约55％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约80％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约70％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约60％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约80％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约70％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约70％至约80％。

[0065] 在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％、约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低

高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％或约60％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％或约55％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％或约71％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约66％。

[0066] 在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约80％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约70％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约60％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约50％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％至约55％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约80％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约70％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约60％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约80％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约70％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约70％至约80％。

[0067] 在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％、约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％或约60％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％或约55％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％或约71％。在一些实施方案中，噻嗪类利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约66％。

[0068] 在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约80％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约70％。

在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约60％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约50％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％至约55％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约80％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约70％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约60％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约80％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约70％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约70％至约80％。

[0069] 在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％、约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％或约60％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％或约55％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％或约71％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约66％。

[0070] 在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约80％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约70％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约60％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约50％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％至约55％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约80％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约70％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约60％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约80％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约70％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约70％至约80％。

[0071] 在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％、约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约

75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％或约60％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％或约55％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％或约71％。在一些实施方案中，袢利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约66％。

[0072] 在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约80％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约70％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约60％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％至约50％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％至约55％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约80％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约70％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％至约60％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约80％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％至约70％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约70％至约80％。

[0073] 在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％、约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％或约60％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％或约55％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％或约71％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约66％。

[0074] 在一些实施方案中，以下化合物的最低高血压治疗剂量(LHTD)以及相应的建议剂

量和建议剂量范围如下表所述：

表1.

药剂	最低高血压治疗剂量（mg）	建议剂量（mg）（% LHTD）	建议剂量范围（mg）（% LHTD）
苯磺酸氨氯地平	2.5	1.25（LHTD的50%）或1.65（LHTD的66%）	1-1.5（LHTD的40%-60%）或1.5-2（LHTD的60%-80%）
氯噻酮	25	12.5（LHTD的50%）或16.5（LHTD的66%）	10-15（LHTD的40%-60%）或15-20（LHTD的60%-80%）
氢氯噻嗪	12.5	6.25（LHTD的50%）或8.25（LHTD的66%）	5-7.5（LHTD的40%-60%）或7.5-10（LHTD的60%-80%）
吲达帕胺	1.25	0.625（LHTD的50%）或0.825（LHTD的66%）	0.5-0.75（LHTD的40%-60%）或0.75-1.0（LHTD的60%-80%）

药剂	最低高血压治疗剂量（mg）	建议剂量（mg）（% LHTD）	建议剂量范围（mg）（% LHTD）
厄贝沙坦	75	37.5（LHTD的50%）或49.5（LHTD的66%）	30-45（LHTD的40%-60%）或45-60（LHTD的60%-80%）
替米沙坦	20	10（LHTD的50%）或13.2（LHTD的66%）	8-12（LHTD的40%-60%）或12-16（LHTD的60%-80%）

[0075] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)厄贝沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂；(b)氢氯噻嗪作为噻嗪类利尿剂；和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中，厄贝沙坦的剂量为约30mg至约45mg，氢氯噻嗪的剂量为约5mg至约7.5mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。在一些实施方案中，厄贝沙坦的剂量为约37.5mg，氢氯噻嗪的剂量为约6.25mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0076] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)替米沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂；(b)氢氯噻嗪作为噻嗪类利尿剂；和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约8mg至约12mg，氢氯噻嗪的剂量为约5mg至约7.5mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约10mg，氢氯噻嗪的剂量为约6.25mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0077] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)厄贝沙坦作为血管紧张素II受体阻

滞剂;(b)吲达帕胺作为噻嗪样利尿剂;和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中,厄贝沙坦的剂量为约30mg至约45mg,吲达帕胺的剂量为约0.5mg至约0.75mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。在一些实施方案中,厄贝沙坦的剂量为约37.5mg,吲达帕胺的剂量为约0.625mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0078] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)替米沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂;(b)吲达帕胺作为噻嗪样利尿剂;(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中,替米沙坦的剂量为约8mg至约12mg,吲达帕胺的剂量为约0.5mg至约0.75mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。在一些实施方案中,替米沙坦的剂量为约10mg,吲达帕胺的剂量为约0.625mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0079] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)替米沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂;(b)氯噻酮作为噻嗪样利尿剂;和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中,替米沙坦的剂量为约8mg至约12mg,氯噻酮的剂量为约10mg至约15mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。在一些实施方案中,替米沙坦的剂量为约10mg,氯噻酮的剂量为约12.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0080] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)厄贝沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂;(b)氯噻酮作为噻嗪样利尿剂;和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中,厄贝沙坦的剂量为约30mg至约45mg,氯噻酮的剂量为约10mg至约15mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。在一些实施方案中,厄贝沙坦的剂量为约37.5mg,氯噻酮的剂量为约12.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0081] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)厄贝沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂;(b)氢氯噻嗪作为噻嗪类利尿剂;和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中,厄贝沙坦的剂量为约45mg至约60mg,氢氯噻嗪的剂量为约7.5mg至约10mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。在一些实施方案中,厄贝沙坦的剂量为约49.5mg,氢氯噻嗪的剂量为约8.25mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0082] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)替米沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂;(b)氢氯噻嗪作为噻嗪类利尿剂;和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中,替米沙坦的剂量为约12mg至约16mg,氢氯噻嗪的剂量为约7.5mg至约10mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。在一些实施方案中,替米沙坦的剂量为约13.2mg,氢氯噻嗪的剂量为约8.25mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0083] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)厄贝沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂;(b)吲达帕胺作为噻嗪样利尿剂;和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中,厄贝沙坦的剂量为约45mg至约60mg,吲达帕胺的剂量为约0.75mg至约1.0mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。在一些实施方案中,厄贝沙坦的剂量为约49.5mg,吲达帕胺的剂量为约0.825mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0084] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含:(a)替米沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂;(b)吲达帕胺作为噻嗪样利尿剂;(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中,替米沙坦的剂量为约12mg至约16mg,吲达帕胺的剂量为约0.75mg至约1.0mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。在一些实施方案中,替米沙坦的剂量为约13.2mg,吲达帕胺的剂量为约0.825mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0085] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)替米沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂；(b)氯噻酮作为噻嗪样利尿剂；和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约12mg至约16mg，氯噻酮的剂量为约15mg至约20mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约13.2mg，氯噻酮的剂量为约16.5mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0086] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)厄贝沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂；(b)氯噻酮作为噻嗪样利尿剂；和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中，厄贝沙坦的剂量为约45mg至约60mg，氯噻酮的剂量为约15mg至约20mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。在一些实施方案中，厄贝沙坦的剂量为约49.5mg，氯噻酮的剂量为约16.5mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0087] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂如替米沙坦的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约150％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约140％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约130％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约120％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约110％。

[0088] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂如替米沙坦的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约145％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约135％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约125％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约115％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约105％。

[0089] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂如替米沙坦的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约140％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约130％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约120％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约110％。

[0090] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂如替米沙坦的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约135％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约125％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约115％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约105％。

[0091] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％、约81％、约82％、约83％、约84％、约85％、约86％、约87％、约88％、约89％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、约101％、约102％、约103％、约104％、约105％、约106％、约107％、约108％、约109％、约110％、约111％、约112％、约113％、约114％、约115％、约116％、约117％、约118％、约119％或约120％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、

约101％、约102％、约103％、约104％、约105％、约106％、约107％、约108％、约109％或约110％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、约101％、约102％、约103％、约104％或约105％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约100％。

[0092] 在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约150％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约140％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约130％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约120％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约110％。

[0093] 在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约145％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约135％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约125％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约115％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约105％。

[0094] 在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约140％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约130％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约120％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约110％。

[0095] 在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约135％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约125％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约115％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约105％。

[0096] 在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％、约81％、约82％、约83％、约84％、约85％、约86％、约87％、约88％、约89％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、约101％、约102％、约103％、约104％、约105％、约106％、约107％、约108％、约109％、约110％、约111％、约112％、约113％、约114％、约115％、约116％、约117％、约118％、约119％或约120％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、约101％、约102％、约103％、约104％、约105％、约106％、约107％、约108％、约109％或约110％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、约101％、约102％、约103％、约104％或约105％。在一些实施方案中，噻嗪样利尿剂阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约100％。

[0097] 在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约

150％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约140％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约130％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约120％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％至约110％。

[0098] 在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约145％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约135％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约125％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约115％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约85％至约105％。

[0099] 在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约140％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约130％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约120％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％至约110％。

[0100] 在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约135％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约125％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约115％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％至约105％。

[0101] 在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80％、约81％、约82％、约83％、约84％、约85％、约86％、约87％、约88％、约89％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、约101％、约102％、约103％、约104％、约105％、约106％、约107％、约108％、约109％、约110％、约111％、约112％、约113％、约114％、约115％、约116％、约117％、约118％、约119％或约120％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、约101％、约102％、约103％、约104％、约105％、约106％、约107％、约108％、约109％或约110％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约100％、约101％、约102％、约103％、约104％或约105％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约100％。

[0102] 在一些实施方案中，以下化合物的最低高血压治疗剂量(LHTD)以及相应的建议剂量和建议剂量范围如下表所述：

表2.

药剂	最低高血压治疗剂量（mg）	建议剂量（mg）（% LHTD）	建议剂量范围（mg）（% LHTD）
苯磺酸氨氯地平	2.5	2.5（LHTD的100%）或5（LHTD的200%）	2-3.75（LHTD的80%-150%）；2-3（LHTD的80%-120%）；2.25-2.75（LHTD的90%-110%）；或3.75-6.25（LHTD的150%-250%）
氯噻酮	25	25（LHTD的100%）或50（LHTD的200%）	20-37.5（LHTD的80%-150%）；20-30（LHTD的80%-120%）；22.5-27.5（LHTD的90%-110%）；或37.5-62.5（LHTD的150%-250%）
氢氯噻嗪	12.5	12.5（LHTD的100%）或25（LHTD的200%）	10-18.75（LHTD的80%-150%）；10-15（LHTD的80%-120%）；11.25-13.75（LHTD的90%-110%）；

药剂	最低高血压治疗剂量（mg）	建议剂量（mg）（% LHTD）	建议剂量范围（mg）（% LHTD）
			或 18.75-31.25（LHTD 的 150%-250%）
吲达帕胺	1.25	1.25（LHTD 的 100%）或 2.5（LHTD 的 200%）	1-1.875（LHTD 的 80%-150%）；1-1.5（LHTD 的 80%-120%）；1.125-1.375（LHTD 的 90%-110%）；或 1.875-3.125（LHTD 的 150%-250%）
厄贝沙坦	75	75（LHTD 的 100%）或 150（LHTD 的 200%）	60-112.5（LHTD 的 80%-150%）；60-90（LHTD 的 80%-120%）；67.5-82.5（LHTD 的 90%-110%）；或 112.5-187.5（LHTD 的 150%-250%）
替米沙坦	20	20（LHTD 的 100%）或 40（LHTD 的 200%）	16-30（LHTD 的 80%-150%）；16-24（LHTD 的 80%-120%）；18-22（LHTD 的 90%-110%）；或 30-50（LHTD 的 150%-250%）

[0103] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意一种的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意一种的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量

被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意一种的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。

[0104] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意两种的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意两种的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意两种的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量被替换为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。在一些实施方案中，钙通道

阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量被替换为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。

[0105] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂(例如，噻嗪类利尿剂或噻嗪样利尿剂)和钙通道阻滞剂的剂量各自独立地为血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂的剂量各自独立地为血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约120％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约120％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约120％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约120％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂的剂量各自独立地为血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约90％至约110％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约90％至约110％。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约90％至约110％。在一些实施方案中，利尿剂的剂量为利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约90％至约110％。在一些实施方案中，钙通道阻滞剂的剂量为钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。

[0106] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)替米沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂；(b)吲达帕胺作为噻嗪样利尿剂；(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约16mg至约30mg，吲达帕胺的剂量为约1mg至约1.875mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2mg至约3.75mg。

[0107] 在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约16mg至约24mg，吲达帕胺的剂量为约1mg至约1.5mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2mg至约3mg。

[0108] 在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约18mg至约22mg，吲达帕胺的剂量为约1.125mg至约1.375mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.25mg至约2.75mg。

[0109] 在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约20mg，吲达帕胺的剂量为约1.25mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.5mg。

[0110] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)替米沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂；(b)氯噻酮作为噻嗪样利尿剂；和(c)苯磺酸氨氯地平作为钙通道阻滞剂。在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约16mg至约30mg，氯噻酮的剂量为约20mg至约37.5mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2mg至约3.75mg。

[0111] 在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约16mg至约24mg，氯噻酮的剂量为约20mg至约30mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2mg至约3mg。

[0112] 在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约18mg至约22mg，氯噻酮的剂量为约22.5mg至约27.5mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.25mg至约2.75mg。

[0113] 在一些实施方案中，替米沙坦的剂量为约20mg，氯噻酮的剂量为约25mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.5mg。

制剂

[0114] 在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂在一个制剂中提供。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂各自在单独的制剂中提供。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中的两种在一个制剂中提供。在一些实施方案中，血管紧张素II受体和利尿剂在一个制剂中提供。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂和钙通道阻滞剂在一个制剂中提供。在一些实施方案中，利尿剂和钙通道阻滞剂在一个制剂中提供。在一些实施方案中，血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂在一个制剂中提供。在一些实施方案中，所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。在一些实施方案中，所述药物组合物是丸剂的形式。在一些实施方案中，所述药物组合物是片剂的形式。在一些实施方案中，所述药物组合物是胶囊的形式。在一些实施方案中，所述药物组合物适合于口服给药。

[0115] 其它合适的制剂包括但不限于适合于直肠、局部、颊部、肠胃外(例如，皮下、肌肉内、皮内或静脉内)、直肠、阴道或气雾剂给药的制剂，但在任何给定情况下最合适的给药形式将取决于所治疗的病况的程度和严重性以及所用具体化合物的性质。例如，公开的组合物可以被配制成单位剂量。

[0116] 示例性药物组合物可以以药物制品的形式(例如，以固体、半固体或液体形式)使用，该药物制品包含一种或多种公开的化合物作为活性成分，与适合于外部、肠或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂混合。例如，活性成分可以与通常无毒的、用于片剂、微丸、胶囊、栓剂、溶液、乳液、悬浮液和其它任何适合使用的形式的药学上可接受的载体混合。活性目标化合物以足以对疾病的过程或状况产生所需效果的量包含在药物组合物中。

[0117] 为了制备固体组合物如片剂，可以将主要活性成分与药物载体(例如常规的压片成分，如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)以及其它药物稀释剂(例如水)混合以形成固体预配制组合物，该固体预配制组合物含有所公开化合物或其无毒的药学上可接受的盐的均质混合物。当将这些预配制组合物称为均质的时，意指活性成分均匀地分散在整个组合物中，使得该组合物可以容易地细分成等效的单位剂型，如片剂、丸剂和胶囊。

[0118] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒等)中，将主题组合物与一种或多种药学上可接受的载体混合，该载体例如是柠檬酸钠或磷酸二钙，和/或以下任何一种：(1)填充剂或增量剂(extender)，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或

硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂(retarding agent),如石蜡;(6)吸收促进剂,如季铵化合物;(7)润湿剂,例如乙酰醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物;以及(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述组合物还可包含缓冲剂。相似类型的固体组合物还可以使用诸如乳糖或奶糖等赋形剂以及高分子量聚乙二醇等作为软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0119] 可以通过压缩或模塑来制备片剂,任选地采用一种或多种辅助成分。可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压缩片剂。可以通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的主题组合物的混合物进行模塑来制备模制片剂。在一些实施方案中,通过将片剂包封在硬明胶胶囊中(例如封装)来制备胶囊。片剂和其它固体剂型,如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒,可任选地被刻痕或制备有包衣和外壳,如肠溶衣和药物配制领域公知的其它包衣。

[0120] 在一些实施方案中,本文所述药物组合物的血管紧张素II受体阻滞剂可以用血管紧张素转化酶抑制剂(ACE抑制剂)来代替。合适的血管紧张素转化酶抑制剂的实例包括但不限于贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、群多普利或其药学上可接受的盐或水合物。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80%至约150%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约80%至约120%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约90%至约110%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约100%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40%至约80%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40%至约70%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40%至约60%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40%至约50%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45%至约55%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50%至约80%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50%至约70%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50%至约60%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60%至约80%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60%至约70%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约70%至约80%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%或约80%。在一些实施方案中,血管紧张素转化酶抑制剂的剂

量为最低高血压治疗剂量的约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％或约60％。在一些实施方案中，血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％或约55％。在一些实施方案中，血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。在一些实施方案中，血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％。在一些实施方案中，血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％或约71％。在一些实施方案中，血管紧张素转化酶抑制剂的剂量为最低高血压治疗剂量的约66％。

治疗方法

[0121] 本文所述的药物组合物可用于治疗有需要的受试者的高血压。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)低于约140mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)低于约135mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低约10mmHg或更多。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低约10mmHg至约20mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低约10mmHg至约30mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低约10mmHg、约11mmHg、约12mmHg、约13mmHg、约14mmHg、约15mmHg、约16mmHg、约17mmHg、约18mmHg、约19mmHg或约20mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低约10mmHg、约11mmHg、约12mmHg、约13mmHg、约14mmHg、约15mmHg、约16mmHg、约17mmHg、约18mmHg、约19mmHg、约20mmHg、约21mmHg、约22mmHg、约23mmHg、约24mmHg、约25mmHg、约26mmHg、约27mmHg、约28mmHg、约29mmHg或约30mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)低于约90mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)低于约85mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低约5mmHg或更多。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低约5mmHg至约10mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低约5mmHg至约15mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低约5mmHg、约6mmHg、约7mmHg、约8mmHg、约9mmHg或约10mmHg。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低约5mmHg、约6mmHg、约7mmHg、约8mmHg、约9mmHg、约10mmHg、约11mmHg、约12mmHg、约13mmHg、约14mmHg或约15mmHg。

[0122] 在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低大于采用该药物组合物中血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意一种的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低大于采用该药物组合物中血管紧张素II受体阻滞剂的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低大于采用该药物组合物中利尿剂的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。在一些实施方案中，该治疗导致收缩压(SBP)降低大于采用该药物组合物中钙通道阻滞剂的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。

[0123] 在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低大于采用该药物组合物中血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意一种的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低大于采用该药物组合物中血管

紧张素II受体阻滞剂的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低大于采用该药物组合物中利尿剂的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。在一些实施方案中，该治疗导致舒张压(DBP)降低大于采用该药物组合物中钙通道阻滞剂的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。

[0124] 在一些实施方案中，与采用该药物组合物中血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意一种的完全最低高血压治疗剂量的治疗相比，所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。在一些实施方案中，与采用该药物组合物中血管紧张素II受体阻滞剂的完全最低高血压治疗剂量的治疗相比，所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。在一些实施方案中，与采用该药物组合物中利尿剂的完全最低高血压治疗剂量的治疗相比，所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。在一些实施方案中，与采用该药物组合物中钙通道阻滞剂的完全最低高血压治疗剂量的治疗相比，所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。

[0125] 在一些实施方案中，治疗导致收缩压(SBP)降低大于或等于采用该药物组合物中血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意两种的组合所获得的降低，其中血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂各自的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。在一些实施方案中，治疗导致舒张压(DBP)降低大于或等于采用该药物组合物中血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意两种的组合所获得的降低，其中血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂各自的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。在一些实施方案中，与采用该药物组合物中血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意两种的组合的治疗相比，所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险，其中血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂各自的剂量为最低高血压治疗剂量的约50％。

[0126] 在一些实施方案中，所述治疗是高血压的初始或一线治疗。在一些实施方案中，所述受试者在治疗前具有非常轻微的血压升高。在一些实施方案中，所述受试者在治疗前未接受任何既往高血压治疗。在一些实施方案中，所述受试者在治疗前具有非常轻微的血压升高，并且在治疗前未接受任何既往高血压治疗。

[0127] 本公开认识到，在一些实施方案中，在本文公开的药物组合物中使用血管紧张素II受体阻滞剂提供了有益的治疗效果，其包括但不限于血压显著降低、血压轻度升高的受试者的血压显著降低、长期耐受性更高和副作用风险降低。本公开认识到，在一些实施方案中，在本文公开的药物组合物中排除脂质调节剂、血小板功能改变剂、血清高半胱氨酸降低剂或其组合提供了有益的治疗效果，其包括但不限于血压显著降低、血压轻度升高的受试者的血压显著降低、长期耐受性更高和副作用风险降低。

[0128] 本文还认识到，在一些实施方案中，与包含血管紧张素II受体阻滞剂(如洛沙坦)、利尿剂(如氢氯噻嗪)和钙通道阻滞剂(苯磺酸氨氯地平)(每种组分为最低高血压治疗剂量的100％)的三联组合相比，本文所述的包含血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂(每种组分为最低高血压治疗剂量的约40％至约80％)的三联组合提供了显著更大的血压(如收缩压、舒张压或两者)降低。在一些实施方案中，与包含血管紧张素II受体阻滞剂(如洛沙坦)、利尿剂(如氢氯噻嗪)和钙通道阻滞剂(苯磺酸氨氯地平)(每种组分为最低高血压治疗剂量的100％)的三联组合相比，本文所述的包含血管紧张素II受体阻滞剂、利尿

剂和钙通道阻滞剂(每种组分为最低高血压治疗剂量的约40％至约60％)的三联组合提供了显著更大的血压(如收缩压、舒张压或两者)降低。

[0129] 本文还认识到,在一些实施方案中,与包含洛沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂、噻嗪类利尿剂(如氢氯噻嗪)和钙通道阻滞剂(苯磺酸氨氯地平)的三联组合相比,本文所述的包含替米沙坦、噻嗪样利尿剂和钙通道阻滞剂(每种组分为最低高血压治疗剂量的约80％至约150％)的三联组合提供了显著更大的血压(如收缩压、舒张压或两者)降低。在一些实施方案中,与包含洛沙坦作为血管紧张素II受体阻滞剂、噻嗪类利尿剂(如氢氯噻嗪)和钙通道阻滞剂(苯磺酸氨氯地平)的三联组合相比,本文所述的包含替米沙坦、噻嗪样利尿剂和钙通道阻滞剂(每种组分为最低高血压治疗剂量的约80％至约120％)的三联组合提供了显著更大的血压(如收缩压、舒张压或两者)降低。

本发明提供了包括但不限于以下实施方式:

1.一种药物组合物,其包含

(a)血管紧张素II受体阻滞剂;

(b)利尿剂;和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40％至约80％。

2.根据实施方式1所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含血管紧张素转化酶抑制剂或其药学上可接受的盐、β受体阻滞剂或其药学上可接受的盐、脂质调节剂、血小板功能改变剂、血清高半胱氨酸降低剂或其组合。

3.根据实施方式1所述的药物组合物,其中所述利尿剂是噻嗪样利尿剂。

4.根据实施方式3所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是喹乙宗、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克仑、希帕胺、吲达帕胺、氯索隆、芬喹唑或其药学上可接受的盐或水合物。

5.根据实施方式4所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺或其水合物。

6.根据实施方式5所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺。

7.根据实施方式1所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平、硝苯地平、地尔硫卓、尼莫地平、维拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯维地平、二氢吡啶、乐卡地平、尼群地平、西尼地平、马尼地平、咪拉地尔、苄普地尔、巴尼地平、尼伐地平、戈洛帕米、利多氟嗪、阿雷地平、多他利嗪、二丙维林或其药学上可接受的盐或水合物。

8.根据实施方式7所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐。

9.根据实施方式8所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

10.根据实施方式1所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦、洛沙坦或其药学上可接受的盐或水合物。

11.根据实施方式10所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦。

12.根据实施方式1所述的药物组合物，其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40％至约60％。

13.根据实施方式12所述的药物组合物，其中所述利尿剂是噻嗪样利尿剂，并且所述噻嗪样利尿剂的剂量为所述噻嗪样利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。

14.根据实施方式13所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺，并且吲达帕胺的剂量为约0.625mg。

15.根据实施方式12所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂的剂量为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。

16.根据实施方式15所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

17.根据实施方式12所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。

18.根据实施方式17所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦，并且替米沙坦的剂量为约10mg。

19.根据实施方式12所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦，所述利尿剂是吲达帕胺，并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

20.根据实施方式19所述的药物组合物，其中替米沙坦的剂量为约8mg至约12mg，吲达帕胺的剂量为约0.5mg至约0.75mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。

21.根据实施方式19所述的药物组合物，其中替米沙坦的剂量为约10mg，吲达帕胺的剂量为约0.625mg，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

22.一种药物组合物，其包含

(a)替米沙坦；

(b)噻嗪样利尿剂；和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。

23.根据实施方式22所述的药物组合物，其中所述药物组合物基本上不含血管紧张素转化酶抑制剂或其药学上可接受的盐、β受体阻滞剂或其药学上可接受的盐、脂质调节剂、血小板功能改变剂、血清高半胱氨酸降低剂或其组合。

24.根据实施方式22所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是喹乙宗、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克仑、希帕胺、吲达帕胺、氯索隆、芬喹唑或其药学上可接受的盐或水合物。

25.根据实施方式24所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺或其水合物。

26.根据实施方式25所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺。

27.根据实施方式22所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平、硝苯地平、地尔硫卓、尼莫地平、维拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯维地平、二氢吡啶、乐卡地平、尼群地平、西尼地平、马尼地平、咪拉地尔、苄普地尔、巴尼地平、尼伐地平、戈洛帕米、利多氟嗪、阿雷地平、多他利嗪、二丙维林或其药学上可接受的盐或水合

物。

28.根据实施方式27所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐。

29.根据实施方式28所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

30.根据实施方式22所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约120%。

31.根据实施方式30所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂的剂量为所述噻嗪样利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100%。

32.根据实施方式31所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺,并且吲达帕胺的剂量为约1.25mg。

33.根据实施方式30所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂的剂量为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100%。

34.根据实施方式33所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.5mg。

35.根据实施方式30所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为替米沙坦的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100%。

36.根据实施方式35所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约20mg。

37.根据实施方式30所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

38.根据实施方式37所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约16mg至约24mg,吲达帕胺的剂量为约1mg至约1.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2mg至约3mg。

39.根据实施方式37所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约20mg,吲达帕胺的剂量为约1.25mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.5mg。

40.一种治疗有需要的受试者的高血压的方法,其包括施用根据实施方式1所述的药物组合物。

41.一种治疗有需要的受试者的高血压的方法,其包括施用根据实施方式22所述的药物组合物。

实施例

实施例1:接受抗高血压药物组合的自发性高血压大鼠的心血管测量概述

[0130] 本研究的目的是评价血管紧张素II受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和利尿剂(噻嗪类利尿剂或噻嗪样利尿剂)的三种不同组合对血压的比较效果。主要目的是评估使用相同类别的不同药物的组合在效果上是否存在差异,以及使用不同剂量(包括非常低的剂量(即低于批准和制造的最低剂量的剂量,如最低高血压治疗剂量(LHTD)的50%))的相同药物的组合之间的差异。

[0131] 所研究的具体组合为:

• 组合1:替米沙坦、苯磺酸氨氯地平和吲达帕胺,均为最低高血压治疗剂量(LHTD)的50%或FDA推荐常用维持剂量的四分之一(对应于替米沙坦10mg,苯磺酸氨氯地平1.25mg,和吲达帕胺0.625mg);

• 组合2:替米沙坦、氨氯地平和吲达帕胺,均为最低高血压治疗剂量(LHTD)的100%或FDA推荐常用维持剂量的一半(对应于替米沙坦20mg,苯磺酸氨氯地平2.5mg,和吲达帕胺1.25mg);和

• 组合3:洛沙坦、苯磺酸氨氯地平和氢氯噻嗪,均为最低高血压治疗剂量(LHTD)的100%或FDA推荐常用维持剂量的一半(对应于洛沙坦25mg,苯磺酸氨氯地平2.5mg,和氢氯噻嗪12.5mg)。

[0132] 该研究在自发性高血压大鼠(SHR)中进行,SHR是研究高血压的最常用动物模型(参见:Pinto YM,Paul M,Ganten D."Lessons from rat models of hypertension:from Goldblatt to genetic engineering".Cardiovascular Research.39(1):77-88)。使用标准的异速比例缩放方法和来自六种抗高血压药物中每一种的C_{max}和AUC的公开文献数据计算药物剂量。每只动物均按拉丁方设计暴露于单剂量的每种药物组合。

方法

[0133] 以下研究使用以下物质作为媒介物:在25mM磷酸盐缓冲液(pH8+/-0.2)中的0.5%甲基纤维素(w/v)和0.25%聚山梨酯80(v/v)。

[0134] 在研究中使用以下动物:自发性高血压大鼠(品系:SHR/NCrl)。这些大鼠获自Charles River Laboratories,Inc.,Kingston,New York.。开始给药时的年龄约为12周。使用13只雄性大鼠进行适应。使用8只雄性大鼠进行研究。通过笼卡和纹身标识动物。

[0135] 遥测植入:向动物中植入Data Science International发射器(HD-S10),以供采集血压和心率数据。直到手术后至少10天才给动物施用剂量制剂。

[0136] 圈养:将动物分开圈养在装有水瓶的定底式笼子中。

[0137] 饮食:除非另有说明,否则随意提供Teklad Global Diet-Rodent2014(Envigo RMS,Inc.)。在一些情况下,如果健康状况指示,可以给动物饲喂该饮食的膳食形式。

[0138] 水:随意提供Greenfield城市用水。

[0139] 污染物:在饮食、水或铺垫(如果有的话)中不存在会干扰本研究的水平的已知污染物。

[0140] 环境:将动物房的环境控制设置为维持以下房间条件:温度范围为20至26℃,相对湿度为30%至70%,以及12小时光照/12小时黑暗周期。

[0141] 适应(给药前阶段):适应阶段最多为1周。

[0142] 环境和膳食富集:为动物提供了各种笼富集装置和膳食富集(不需要进行分析)。

[0143] 随机化:根据给药前阶段的平均动脉压值任意选择动物。

[0144] 下表显示了本研究中使用的大鼠的分组情况:

表3.

组	雄性大鼠数目	第1天	第8天	第15天	第22天
1	1	组合1	媒介物	组合3	组合2
2	1	组合2	组合3	媒介物	组合1
3	1	组合3	组合1	组合2	媒介物
4	1	媒介物	组合2	组合1	组合3
5	1	媒介物	组合3	组合2	组合1
6	1	组合3	组合1	媒介物	组合2
7	1	组合2	媒介物	组合1	组合3
8	1	组合1	组合2	组合3	媒介物

[0145] 下表显示了本研究中施用的剂量水平：

表4.

测试物		剂量水平	剂量浓度	剂量体积
		(mg/kg/天)	(mg/mL)	(mL/kg)
组合1	替米沙坦	0.17	0.017	10
	苯磺酸氨氯地平	0.22	0.022	
	吲达帕胺	0.08	0.008	
组合2	替米沙坦	0.34	0.034	10
	苯磺酸氨氯地平	0.44	0.044	
	吲达帕胺	0.16	0.016	
组合3	苯磺酸氨氯地平	0.44	0.044	10
	洛沙坦钾	0.31	0.031	
	氢氯噻嗪	1.74	0.174	
媒介物	0.5%甲基纤维素(w/v)、0.25%聚山梨酯80(v/v)，在磷酸盐缓冲液(pH 8 +/- 0.2)中	0	0	10

[0146] 给药程序:对于组合1、2和3,每种测试组合制剂在给药的每一天均新鲜制备。将一部分媒介物(约80％)加入测试组合制剂中并混合直至制剂均匀。如果没有获得均匀的悬浮液或溶液,则添加1N NaOH和/或1N HCl以调节至pH 9±0.2。加入剩余的媒介物并用搅拌棒混合。测试组合制剂在室温下连续搅拌,并在给药前约30分钟和整个给药过程中避光。将测试组合制剂避光保存,在设置为保持2至8℃的冰箱中搅拌。

[0147] 给药程序:对于给药前的处理,在给药前使测试组合制剂平衡至大致室温至少30分钟。以10mL/kg的体积向动物给药,并且实际剂量体积基于最近的体重。用口饲法施用剂量。剂量间隔为在第1、8、15和22天每天一次。剂量施用后,根据标准操作程序处置剩余的测试组合制剂。

[0148] 遥测采集:在未经事先批准的情况下,不会在遥测数据采集之前不久和采集过程中干扰或操作动物。此类干扰包括但不限于更换笼子、改变铺垫、拖洗、打扫卫生或任何会干扰自然安静环境的操作,自然安静环境对心血管遥测数据的采集至关重要。

[0149] 动物观察:每只大鼠每天早晨观察一次。记录任何异常发现。观察大鼠的死亡、异

常以及疼痛或痛苦的迹象。还应注意在计划外的观察期内观察到的任何异常发现。

[0150] 体重:在给药前阶段中和每次预定给药之前至少获得一次体重。如果合适,记录额外的体重以监测动物健康。给动物配备发射器:在采集体重之前,使用代表性的发射器和导线去皮重,以进行剂量计算。

[0151] 遥测数据采集:以500Hz的采样率对动脉压原始信号进行数字化。给药前和给药阶段的推导参数相同。对于给药前数据采集,检查所有植入的遥测装置的信号一致性,并验证遥测信号对于分析而言是否是可接受的。信号检查包括从每只考虑进行此研究的大鼠采集至少一项遥测记录。连续记录遥测数据约24小时。对遥测数据进行审查以确定大鼠是否符合研究条件。将数据保留在研究记录中,并用来计算名义24小时平均动脉压平均值,以支持随机化动物选择。对于给药阶段数据采集,从给药前至少90分钟开始直至给药后约48小时,在给药阶段期间采集连续遥测数据。

[0152] 标称给药时间:遥测采集时间点基于所有动物的单个标称给药时间。给药阶段每一天的标称给药时间是对于计算机上的所有动物,在每台计算机上记录的当天给药的前一半动物的给药结束时间。

[0153] 遥测数据评价:分析并报告了遥测参数,包括心率(心跳/分钟)、收缩压(mmHg)、舒张压(mmHg)、平均动脉压(mmHg)和动脉脉压(mmHg)。在1分钟样品中分析了在给药阶段由Ponemah产生的遥测数据。数据以15分钟的平均值进行处理,并提供至数据审查。将15分钟的平均数据通过分至以下分析时段进一步取平均:

- 阶段1:给药后0.5至2小时;
- 阶段2:给药后2至4小时;
- 阶段3:给药后4-8小时;
- 阶段4:给药后8-12小时;
- 阶段5:给药后12-20小时;
- 阶段6:给药后20-32小时(第二个光照周期);和
- 阶段7:给药后32到44小时(第二个黑暗周期)。

分析

[0154] 使用植入的遥测装置在44小时内测量血压。主要测量指标是收缩压。

[0155] 使用所有可用数据点进行统计分析,并进行加权以反映测量的不均匀时间安排。使用具有直接乘积自回归相关结构的混合模型(SAS 9.4,SAS Institute,Cary,NC),使用两次治疗之间的估计差异来计算治疗效果的估计值,以说明个体内随时间的重复测量。

结果

[0156] 八只动物开始研究。但是,一只动物的遥测发射器出现了故障。结果,可从七只动物获得完整的数据。

[0157] 下表显示了治疗之间的收缩压(mmHg)差异:

表5.

比较	水平	估计值（95% CI）	P-值
治疗之间的总差异			0.0004
收缩压（95% CI）	对照	177.4 （174.4 - 180.3）	--
	组合 1	172.1 （169.3 - 174.9）	--
	组合 2	169.0	--
		（166.1 - 171.9）	
	组合 3	175.4 （172.5 - 178.3）	--
治疗比较	对照对比组合 1	-5.3（-8.7 - 1.8）	0.0048
	对照对比组合 2	-8.4（-11.5 - 5.2）	<.0001
	对照对比组合 3	-2.0（-5.6 - 1.7）	0.2663
	组合 1 对比组合 2	-3.1（-6.5 - 0.3）	0.0720
	组合 1 对比组合 3	3.3（0.3 - 6.3）	0.0342
	组合 2 对比组合 3	6.4（3.0 - 9.8）	0.0009

[0158] 图1按治疗显示了时段中的平均收缩压(mmHg)。图2按治疗显示了时段中的平均舒张压(mmHg)。图3按治疗显示了时段中的平均心率。

[0159] 在该非限制性实施例中，结果表明，组合1产生的收缩压降低幅度显著大于组合3，组合2产生的收缩压降低幅度显著大于组合3或1。这些差异在整个44小时的观察期内一直存在。结果表明，组合1和组合2产生的收缩压降低幅度显著大于组合3。这些差异在整个44小时的观察期内一直存在。在DPB降低方面，三种组合之间有相似的差异，而在心率方面，这些组合之间没有差异。

[0160] 在该非限制性实施例中，这些结果证明了替米沙坦、苯磺酸氨氯地平、吲达帕胺的组合与洛沙坦、苯磺酸氨氯地平、氢氯噻嗪的组合之间的出乎意料的差异。具体而言，与洛沙坦、苯磺酸氨氯地平和氢氯噻嗪的组合相比，在相等或更低的剂量下，替米沙坦、苯磺酸氨氯地平和吲达帕胺的组合产生幅度显著更大的血压降低。由于苯磺酸氨氯地平在组合2和3中的剂量相同，因此结果证明了当与苯磺酸氨氯地平平行提供时，具体血管紧张素II受体阻滞剂和具体利尿剂(如噻嗪类利尿剂与噻嗪样利尿剂)的以前未知的有效性差异。

实施例2：用于治疗高血压的三联组合式组合物疗法

方法

[0161] 本研究是一项随机化、以安慰剂为对照、双盲的交叉试验。该研究分为三个阶段。在第一阶段(4周)，将参与者随机化(1:1)为接受三联组合式组合物疗法或安慰剂。然后是两周的洗脱(安慰剂)，随后将参与者与相对组交叉，以接受其它治疗四周。参与者主要通过澳大利亚西悉尼的社区普通实践从社区招募。

参与者

[0162] 如果参与者符合以下纳入标准，则符合条件：1)18岁及以上的成年人；2)在不同日期的两次读取中诊室SBP>140mmHg和/或DBP>90mmHg；外加基线动态SBP>135和/或DBP>85；3)未进行针对高血压的药物治疗。排除标准包括：对该三联组合式组合物中的一种或多种组成药物没有确切的禁忌证；负责医生认为，目前疗法的改变会使患者面临风险；严重或加速的高血压；妊娠；无法提供知情同意；以及预期寿命少于3个月的医学疾病。

干预

[0163] 对于这些研究，测试每种组分为最低高血压治疗剂量(LHTD)的50％的三联组合或每种组分为最低高血压治疗剂量(LHTD)的100％的三联组合。

[0164] 如果本研究测试每种组分为最低高血压治疗剂量(LHTD)的50％的三联组合，则测试组合物如下。该三联组合式组合物是含有指定量的以下三种组分的单包封丸剂：替米沙坦10mg、苯磺酸氨氯地平1.25mg和吲达帕胺0.625mg。安慰剂胶囊看起来相同，并且含有与该三联组合式组合物中的丸剂重量相似的安慰剂片剂。

[0165] 如果本研究测试每种组分为最低高血压治疗剂量(LHTD)的100％的三联组合，则测试组合物如下。该三联组合式组合物是含有指定量的以下三种组分的单包封丸剂：替米沙坦20mg、苯磺酸氨氯地平2.5mg和吲达帕胺1.25mg。安慰剂胶囊看起来相同，并且含有与该三联组合式组合物中的丸剂重量相似的安慰剂片剂。

[0166] 在整个试验期间，向参与者施用单一丸剂，即，三联组合式组合物或安慰剂。指示患者每天在同一时间服用片剂并鼓励其在早晨服用，但一天中的服药时间(早晨或晚上)依照患者的偏好。

[0167] 所有试验药物均由TGA-cGMP(Therapeutic Goods Australia-良好生产规范的认证)许可的制造设施制备。在适当情况下，通过在不压碎的情况下使用丸剂分割装置二等分出半强度剂量而获得低强度剂量，并对其进行称重以确保二等分剂量的准确性。随后，使用明胶胶囊(DBCaps-Capsugel)包封该低强度剂量。将胶囊储存在阴凉干燥处并使用温度记录仪进行监测，直到其被分发。

[0168] 研究人员和参与者对治疗分配均不知情。除了研究药物外，所有参与者还都接受了关于高血压管理指南所推荐的更健康的生活方式选择的教育。

随机化

[0169] 计算机辅助的随机化顺序由统计学家生成并被提供给药物包装公司。研究助理、招募团队、研究者对此顺序均不知情。对于每名患者，即，所分配的随机化号码，将丸剂包装成对应于研究的三个阶段的三个儿童安全包。所有包装具有相同的外观，以确保患者和研究人员不知情。随后，以有组织的顺序开出药物包。

结果和数据采集

[0170] 主要测量指标是使用动态血压监测(ABP)在4周时获得的平均24小时收缩压降低。次要测量指标包括：

a.在4周时，平均24小时舒张压降低，以及日间和夜间SBP和DBP降低

b.如通过标准化的自动化血压套袖所测量的，诊室SBP和DBP降低

c.在4周时具有受控血压的比例，受控血压被定义为24小时血压<135/85mmHg和诊室血压<140/90mmHg

d.按照实验室参数的不良事件和预先指定的不良事件：转氨酶(ALT/AST)升高超过正常值上限的3x或在已知基线水平升高的情况下加倍；如从血清肌酐、钠、钾和尿酸水平所估计的，估计的肾小球滤过率下降>20％

e.可接受性和耐受性的评估

[0171] 患者经历以下4次24小时ABP监测：基线(无研究药物)、4周(第1阶段药物)、6周(安慰剂)和10周(第3阶段药物)。为了使不方便减至最小，将患者转到实验室进行ABP监测。由实验室根据制造商的说明定期校准ABP单元。为了使变化性减至最小，使用同一品牌的装置

从同一采集中心重复后续读取。为参与者报销票面费用以覆盖其交通和停车费用。为参与者免费提供研究药物和研究。使用OMRON T9P(HEM-759-C1)在每次访视时记录诊室BP三次。将第二读数和第三读数取平均值以用于研究分析。另外,在第4周和第10周,患者接受血液检验以评估生化副作用,向患者发放关于临床副作用的调查问卷,并通过自我报告和丸剂计数评估依从性。在完成此调查问卷时,患者对其治疗分配仍不知情。

[0172] 在研究结束时还评估了药物可接受性和耐受性。记录所有不良事件。另外,具体询问以下可能与降血压药物有关的临床不良事件:眩晕、视力模糊、晕厥/昏倒、胸痛/心绞痛、呼吸短促、咳嗽、喘息、足部水肿、皮疹、瘙痒。

[0173] 该试验具有简化的数据安全性和管理委员会,该委员会有两名具有临床医学、试验和统计学方面的专业知识的核心成员。当将10名患者随机化至试验时召开了一次会议以评审安全性,并建议该研究继续进行。

统计学考虑因素

[0174] 计划了50名患者的样本大小以在p=0.05下提供90%的效能,从而检测干预与对照之间12mmHg的SBP差异,假设患者内差异的SD为12mmHg,考虑10%的随访失败的可能性。

统计学方法

[0175] 在治疗意向的基础上进行分析。所有检验均为双侧检验并且α的标称水平为5%。所有统计学分析均未针对预后协变量进行调整。我们使用关于在此时段内服用的丸剂(剂量)和遗漏的剂量的数据报告了对研究药物的依从性。

[0176] 根据Kenward和Roger的方法(Kenward MG,Roger JH.The use of baseline covariates in crossover studies.Biostatistics 2010;11(1):1-17),使用线性混合模型估计对于每个治疗时段,治疗对血压相对于基线的变化的影响。为了针对在每个治疗时段(第0周、第6周)开始时采集的基线水平进行适当调整,该方法使用所有测量值(这两个时段中的基线和随访)作为结果,但考虑个体内的测量之间的协方差(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)。在表示时段(第一/第二)、测量类型(基线/最终)和所接受的治疗(安慰剂/三联组合式组合物)的变量之间的线性对比产生了与安慰剂相比,三联组合式组合物对血压变化的影响的无偏估计。所有可用数据均包含在该模型中,没有推算遗漏数据。如果患者在一个时段内有遗漏数据,则使用可用时段的数据。进行了敏感性分析,其仅包括两个时段都有可用数据的患者,以确定治疗效果是否改变。还根据Kenward和Roger(2009)进行了分母自由度调整,该方法对于较小的样本大小是最佳的(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)。

[0177] 遗留(carry over)检验使用对主要测量指标的非配对t检验,其中将次序作为一种效果。使用配对t检验来测试时段效果,该配对t检验将时段1的主要测量指标与来自同一患者的时段2的主要测量指标进行比较。还使用正常配对t检验进行敏感性分析,以在忽略每个时段的基线水平的情况下比较来自同一患者的不同时段(不同治疗)之间的主要测量指标。

[0178] 与主要终点类似地分析具有基线值的连续次要终点(例如,日间/夜间动态SBP/

DBP)。采用配对t检验来分析在每个时段中没有基线值的其它连续变量。报告所有不良事件的计数和百分比。作为敏感性分析,对完整案例(即每个测量时段的完整数据)重复该分析。

[0179] 针对治疗效果与年龄(<=60岁与>60岁)、性别和BMI(<=30kg/m^2与<30kg/m^2)的交互影响的检验。还进行了每个变量的亚组分析。所有分析均使用SAS 9.4(Cary,NC,USA)在软件上进行。

实施例3:三联组合与标准剂量单一疗法对于治疗高血压的对比研究目标

[0180] 本研究的主要目的是在一项双盲、随机化的带对照试验中探讨在高血压患者中,与根据目前指南的初始标准剂量单一疗法相比,采用三联组合疗法的初始治疗是否会更有效地降低血压并且副作用更少。次要目标是评估这种方法与标准医护相比是否安全并副作用更少。

研究设计

[0181] 这是一项对650名患有1级和2级原发性高血压的患者进行的12周、双盲、随机化的带对照试验(1:1)。通过基于中央计算机的随机化服务将受试者随机化为接受采用三联组合式组合物的初始疗法,或根据目前澳大利亚高血压指南接受血管紧张素受体阻滞剂(ARB)(具有根据需要添加钙通道阻滞剂(CCB)的选项)。主要测量指标是在12周时使用标准化自动化BP套袖测得的平均收缩压降低。次要测量指标包括:在6周、12周时具有受控血压的比例、动态血压(ABP)测量和不良事件的耐受性/发生。

资格标准

[0182] 纳入标准如下:

-成人(≥18岁)

-初治,或目前未接受治疗(在过去4周未进行),或服用一种降血压药物(血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、β受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂、α受体阻滞剂)

-相隔超过一周在两种场合下记录到SBP 140-179mmHg和/或DBP 90-109mmHg

-至少有一次测量应由研究人员通过研究用自动化BP装置记录,或者24小时动态BP监测上记为日间平均SBP≥135mmHg和/或DBP≥85mmHg

-这些测量中至少有一次应该是近期的(过去12周内)

-24小时动态BP监测的日间平均SBP≥135mmHg和/或DBP≥85mmHg—在随机化的12周内记录。

[0183] 排除标准如下:

-对替米沙坦、氨氯地平或吲达帕胺有禁忌证

-有高血压继发性原因的证据,例如肾动脉狭窄;显著的肾脏损害(eGRF<50)、血清钾升高(高于实验室正常限值)

-妊娠女性、哺乳女性和/或有生育能力但在整个研究过程中未使用医学上可接受的避孕方式(药理学方法或屏障方法)的女性

-研究团队/主要照护医生认为可能会干扰包括结果评估在内的研究行为的伴随疾病、身体损伤或精神状况

-参与同时进行的干预性医学研究或临床试验。不涉及干预的观察性研究、自然史研究和/或流行病学研究中的患者符合资格

-负责参与者的主要照护医生或其他负责医生认为参与者不宜改变目前的单一疗法

-无法或不愿意提供书面知情同意书

-无法完成包括24小时动态BP在内的研究程序

-有联合疗法的明确适应证

研究治疗

[0184] 对于这些研究,测试每种组分为最低高血压治疗剂量(LHTD)的50%的三联组合或每种组分为最低高血压治疗剂量(LHTD)的100%的三联组合。

[0185] 如果本研究测试每种组分为最低高血压治疗剂量(LHTD)的50%的三联组合,则测试组合物如下。将符合纳入标准的患者随机分配为接受:1)包含以下三种组分的组合丸剂—替米沙坦10mg、苯磺酸氨氯地平1.25mg和吲达帕胺0.625mg;或2)替米沙坦40mg。

[0186] 如果本研究测试每种组分为最低高血压治疗剂量(LHTD)的100%的三联组合,则测试组合物如下。将符合纳入标准的患者随机分配为接受:1)包含以下三种组分的组合丸剂—替米沙坦20mg、苯磺酸氨氯地平2.5mg和吲达帕胺1.25mg;或2)替米沙坦40mg。

[0187] 要求目前正在进行单一疗法的患者在他们进行研究治疗时停止其治疗。在6周时,如果任一组中的血压大于140/90mmHg,则由研究人员添加苯磺酸氨氯地平(5mg)。

测量指标

[0188] 主要测量指标是针对基线值进行了调整的12周时的平均自动化诊室收缩压的组间差异。

[0189] 次要测量指标包括以下:

-24小时动态血压测量值

a.12周时平均24小时SBP和DBP的组间差异

b.0至12周的24小时SBP和DBP平均变化的组间差异

c.12周时平均日间SBP和DBP的组间差异

12周时平均夜间SBP和DBP的组间差异

d.日间、夜间和24小时BP负荷(高于根据NHFA高血压管理指南2008(NHFA Guide to management of

hypertension 2008)的正常日间、夜间和24小时值的血压曲线下面积百分比)的组间差异

e.非杓型血压(non-dipper)比例(夜间BP比根据NHFA高血压管理指南2008的平均日间BP低不超过10%)和血压变异系数(O'Brien,E.,G.Parati和G.Stergiou,

Hypertension,2013.62(6):p.988-94)的组间差异。

-三联组与对照组的其它血压测量值:

a.基线至12周的平均舒张压变化

b.在6周和12周时的高血压控制(SBP<140mmHg且DBP

<90mmHg的百分比)

c.在6周时需要递增治疗(step-up treatment)的百分比

d.血压得到控制(如上所定义)且无不良事件的百分比

e.SBP和DBP变异性的组间差异

-耐受性

a.潜在相关副作用(眩晕、视力模糊、晕厥/昏倒/跌倒、胸痛/心绞痛、呼吸短促、咳嗽、喘息、踝部水肿、皮疹、瘙痒、痛风、高钾血症、低钾血症、低钠血症、其它)的组间差异

b.平均钾、尿酸、血糖、胆固醇和分数、ALT、AST、UACR

(尿白蛋白/肌酐比)和肌酐水平的组间差异

c.参与者退出治疗的组间差异

统计学方法

[0190] 对研究测量指标的所有分析均根据意向治疗原则进行。使用包括治疗组和作为协变量的基线SBP的协方差分析(ANCOVA)对12周时的收缩压(SBP)变化进行主要分析。类似地分析连续的次要测量指标。额外的分析包括纵向模型中的6周和12周测量,包括治疗组、访视和治疗-访视交互影响以及基线测量。使用广义估计方程式对患者内相关性进行建模。类似的方法应用于二元端点(例如高血压控制),其中使用对数二项式回归代替线性回归。还有预先定义的亚组分析,包括根据基线血压、性别、年龄和高血压治疗史所定义的。详细的分析计划在揭盲之前制定。

实施例4:药物组合物1

[0191] 下列药物组合物按下表所示的指定的组分和剂量制备。

表6.

药剂	建议剂量(mg)	建议剂量范围(mg)
组合物A		
苯磺酸氨氯地平	1.25	1-1.5
氢氯噻嗪	6.25	5-7.5
替米沙坦	10	8-12
组合物B		
苯磺酸氨氯地平	1.25	1-1.5
吲达帕胺	0.625	0.5-0.75
替米沙坦	10	8-12
组合物C		
苯磺酸氨氯地平	1.25	1-1.5
氯噻酮	12.5	10-15
替米沙坦	10	8-12
组合物D		
苯磺酸氨氯地平	1.25	1-1.5
氯噻酮	12.5	10-15
厄贝沙坦	37.5	30-45

实施例5:药物组合物2

[0192] 下列药物组合物按下表所示的指定的组分和剂量制备。

表7.

药剂	建议剂量（mg）	建议剂量范围（mg）
组合物 E		
苯磺酸氨氯地平	1.65	1.5-2
氢氯噻嗪	8.25	7.5-10
厄贝沙坦	49.5	45-60
组合物 F		
苯磺酸氨氯地平	1.65	1.5-2
吲达帕胺	0.825	0.75-1.0
厄贝沙坦	49.5	45-60
组合物 G		
苯磺酸氨氯地平	1.65	1.5-2
氢氯噻嗪	8.25	7.5-10
替米沙坦	13.2	12-16
组合物 H		
苯磺酸氨氯地平	1.65	1.5-2
吲达帕胺	0.825	0.75-1.0
替米沙坦	13.2	12-16
组合物 I		
苯磺酸氨氯地平	1.65	1.5-2
氯噻酮	16.5	15-20
替米沙坦	13.2	12-16
组合物 J		
苯磺酸氨氯地平	1.65	1.5-2
氯噻酮	16.5	15-20
厄贝沙坦	49.5	45-60

实施例6:药物组合物3

[0193] 下列药物组合物按下表所示的指定的组分和剂量制备。

表8.

药剂	建议剂量（mg）	建议剂量范围（mg）
组合物 K		
苯磺酸氨氯地平	2.5	2-3.75
氢氯噻嗪	12.5	10-18.75
厄贝沙坦	75	60-112.5
组合物 L		

药剂	建议剂量（mg）	建议剂量范围（mg）
苯磺酸氨氯地平	2.5	2-3.75
吲达帕胺	1.25	1-1.875
厄贝沙坦	75	60-112.5
组合物M		
苯磺酸氨氯地平	2.5	2-3.75
氢氯噻嗪	12.5	10-18.75
替米沙坦	20	16-30
组合物N		
苯磺酸氨氯地平	2.5	2-3.75
吲达帕胺	1.25	1-1.875
替米沙坦	20	16-30
组合物O		
苯磺酸氨氯地平	2.5	2-3.75
氯噻酮	25	20-37.5
替米沙坦	20	16-30
组合物P		
苯磺酸氨氯地平	2.5	2-3.75
氯噻酮	25	20-37.5
厄贝沙坦	75	60-112.5

实施方案

[0194] 实施方案1.一种药物组合物,其包含

(a)血管紧张素II受体阻滞剂;

(b)利尿剂;和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40%至约80%。

[0195] 实施方案2.根据实施方案1所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含降血压活性剂的降血压组合,其中所述降血压活性剂由血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂组成。

[0196] 实施方案3.根据实施方案1或2所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含血管紧张素转化酶抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0197] 实施方案4.根据实施方案1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含β受体阻滞剂或其药学上可接受的盐。

[0198] 实施方案5.根据实施方案1-4中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含脂质调节剂、血小板功能改变剂、血清高半胱氨酸降低剂或其组合。

[0199] 实施方案6.根据实施方案5所述的药物组合物,其中所述药物组合物基本上不含脂质调节剂。

[0200] 实施方案7.根据实施方案6所述的药物组合物,其中所述脂质调节剂是阿托伐他

汀、辛伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀或普伐他汀。

[0201] 实施方案8.根据实施方案6或7所述的药物组合物，其中所述脂质调节剂是阿托伐他汀或辛伐他汀。

[0202] 实施方案9.根据实施方案5所述的药物组合物，其中所述药物组合物基本上不含血小板功能改变剂。

[0203] 实施方案10.根据实施方案9所述的药物组合物，其中所述血小板功能改变剂是阿司匹林、噻氯匹定、双嘧达莫、氯吡格雷、阿昔单抗或布洛芬。

[0204] 实施方案11.根据实施方案9或10所述的药物组合物，其中所述血小板功能改变剂是阿司匹林。

[0205] 实施方案12.根据实施方案5所述的药物组合物，其中所述药物组合物基本上不含血清高半胱氨酸降低剂。

[0206] 实施方案13.根据实施方案12所述的药物组合物，其中所述血清高半胱氨酸降低剂是叶酸、维生素B6、维生素B12或其组合。

[0207] 实施方案14.根据实施方案12或13所述的药物组合物，其中所述血清高半胱氨酸降低剂是叶酸。

[0208] 实施方案15.根据实施方案1-14中任一项所述的药物组合物，其中所述利尿剂是噻嗪类利尿剂。

[0209] 实施方案16.根据实施方案15所述的药物组合物，其中所述噻嗪类利尿剂是阿尔噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻嗪、环戊噻嗪、环噻嗪、依匹噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、美布噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪、三氯噻嗪或其药学上可接受的盐或水合物。

[0210] 实施方案17.根据实施方案16所述的药物组合物，其中所述噻嗪类利尿剂是氢氯噻嗪。

[0211] 实施方案18.根据实施方案1-14中任一项所述的药物组合物，其中所述利尿剂是噻嗪样利尿剂。

[0212] 实施方案19.根据实施方案18所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是喹乙宗、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克仑、希帕胺、吲达帕胺、氯索隆、芬喹唑或其药学上可接受的盐或水合物。

[0213] 实施方案20.根据实施方案19所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺或其水合物。

[0214] 实施方案21.根据实施方案20所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺。

[0215] 实施方案22.根据实施方案19所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是氯噻酮。

[0216] 实施方案23.根据实施方案1-14中任一项所述的药物组合物，其中所述利尿剂是袢利尿剂。

[0217] 实施方案24.根据实施方案23所述的药物组合物，其中所述袢利尿剂是呋塞米、布美他尼、依他尼酸、依托唑啉、莫唑胺、奥唑林酮、吡咯他尼、替尼酸、托拉塞米或其药学上可接受的盐或水合物。

[0218] 实施方案25.根据实施方案1-14中任一项所述的药物组合物，其中所述利尿剂是

双氯非那胺、阿米洛利、帕马溴、甘露醇、乙酰唑胺、甲醋唑胺、螺内酯、氨苯蝶啶或其药学上可接受的盐或水合物。

[0219] 实施方案26.根据实施方案1-25中任一项所述所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平、硝苯地平、地尔硫卓、尼莫地平、维拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯维地平、二氢吡啶、乐卡地平、尼群地平、西尼地平、马尼地平、咪拉地尔、苄普地尔、巴尼地平、尼伐地平、戈洛帕米、利多氟嗪、阿雷地平、多他利嗪、二丙维林或其药学上可接受的盐或水合物。

[0220] 实施方案27.根据实施方案26所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐。

[0221] 实施方案28.根据实施方案27所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0222] 实施方案29.根据实施方案1-28中任一项所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦、替米沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、奥美沙坦、阿齐沙坦、洛沙坦或其药学上可接受的盐或水合物。

[0223] 实施方案30.根据实施方案29所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦。

[0224] 实施方案31.根据实施方案29所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦。

[0225] 实施方案32.根据实施方案1-31中任一项所述的药物组合物，其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约40％至约60％。

[0226] 实施方案33.根据实施方案32所述的药物组合物，其中所述利尿剂是噻嗪类利尿剂，并且所述噻嗪类利尿剂的剂量为所述噻嗪类利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。

[0227] 实施方案34.根据实施方案33所述的药物组合物，其中所述噻嗪类利尿剂是氢氯噻嗪，并且氢氯噻嗪的剂量为约6.25mg。

[0228] 实施方案35.根据实施方案32所述的药物组合物，其中所述利尿剂是噻嗪样利尿剂，并且所述噻嗪样利尿剂的剂量为所述噻嗪样利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。

[0229] 实施方案36.根据实施方案35所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺，并且吲达帕胺的剂量为约0.625mg。

[0230] 实施方案37.根据实施方案35所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是氯噻酮，并且氯噻酮的剂量为约12.5mg。

[0231] 实施方案38.根据实施方案32所述的药物组合物，其中所述利尿剂是袢利尿剂，并且所述袢利尿剂的剂量为所述袢利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。

[0232] 实施方案39.根据实施方案32-38中任一项所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂的剂量为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。

[0233] 实施方案40.根据实施方案39所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平，并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0234] 实施方案41.根据实施方案32-40中任一项所述的药物组合物，其中所述血管紧张

素II受体阻滞剂的剂量为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约50％。

[0235] 实施方案42.根据实施方案41所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦,并且厄贝沙坦的剂量为约37.5mg。

[0236] 实施方案43.根据实施方案41所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦,并且替米沙坦的剂量为约10mg。

[0237] 实施方案44.根据实施方案32所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦,所述利尿剂是氢氯噻嗪,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0238] 实施方案45.根据实施方案44所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约30mg至约45mg,氢氯噻嗪的剂量为约5mg至约7.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。

[0239] 实施方案46.根据实施方案45所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约37.5mg,氢氯噻嗪的剂量为约6.25mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0240] 实施方案47.根据实施方案32所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦,所述利尿剂是氢氯噻嗪,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0241] 实施方案48.根据实施方案47所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约8mg至约12mg,氢氯噻嗪的剂量为约5mg至约7.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。

[0242] 实施方案49.根据实施方案48所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约10mg,氢氯噻嗪的剂量为约6.25mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0243] 实施方案50.根据实施方案32所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦,所述利尿剂是吲达帕胺,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0244] 实施方案51.根据实施方案50所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约30mg至约45mg,吲达帕胺的剂量为约0.5mg至约0.75mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。

[0245] 实施方案52.根据实施方案51所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约37.5mg,吲达帕胺的剂量为约0.625mg,并且氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0246] 实施方案53.根据实施方案32所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦,所述利尿剂是吲达帕胺,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0247] 实施方案54.根据实施方案53所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约8mg至约12mg,吲达帕胺的剂量为约0.5mg至约0.75mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。

[0248] 实施方案55.根据实施方案54所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约10mg,吲达帕胺的剂量为约0.625mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0249] 实施方案56.根据实施方案32所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦,所述利尿剂是氯噻酮,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0250] 实施方案57.根据实施方案56所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约8mg至约12mg,氯噻酮的剂量为约10mg至约15mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。

[0251] 实施方案58.根据实施方案57所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约10mg,

氯噻酮的剂量为约12.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0252] 实施方案59.根据实施方案32所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦,所述利尿剂是氯噻酮,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0253] 实施方案60.根据实施方案59所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约30mg至约45mg,氯噻酮的剂量为约10mg至约15mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1mg至约1.5mg。

[0254] 实施方案61.根据实施方案60所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约37.5mg,氯噻酮的剂量为约12.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.25mg。

[0255] 实施方案62.根据实施方案1-31中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约60%至约80%。

[0256] 实施方案63.根据实施方案62所述的药物组合物,其中所述利尿剂是噻嗪类利尿剂,并且所述噻嗪类利尿剂的剂量为所述噻嗪类利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约66%。

[0257] 实施方案64.根据实施方案63所述的药物组合物,其中所述噻嗪类利尿剂是氢氯噻嗪,并且氢氯噻嗪的剂量为约8.25mg。

[0258] 实施方案65.根据实施方案62所述的药物组合物,其中所述利尿剂是噻嗪样利尿剂,并且所述噻嗪样利尿剂的剂量为所述噻嗪样利尿剂的最低高血压治疗剂量的约66%(LHTD)。

[0259] 实施方案66.根据实施方案65所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺,并且吲达帕胺的剂量为约0.825mg。

[0260] 实施方案67.根据实施方案65所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是氯噻酮,并且氯噻酮的剂量为约16.5mg。

[0261] 实施方案68.根据实施方案62所述的药物组合物,其中所述利尿剂是袢利尿剂,并且所述袢利尿剂的剂量为所述袢利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约66%。

[0262] 实施方案69.根据实施方案62-68中任一项所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂的剂量为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约66%。

[0263] 实施方案70.根据实施方案69所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0264] 实施方案71.根据实施方案62-70中任一项所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量的约66%(LHTD)。

[0265] 实施方案72.根据实施方案71所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦,并且厄贝沙坦的剂量为约49.5mg。

[0266] 实施方案73.根据实施方案71所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦,并且替米沙坦的剂量为约13.2mg。

[0267] 实施方案74.根据实施方案62所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦,所述利尿剂是氢氯噻嗪,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0268] 实施方案75.根据实施方案74所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约45mg至约60mg,氢氯噻嗪的剂量为约7.5mg至约10mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至

约2mg。

[0269] 实施方案76.根据实施方案75所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约49.5mg,氢氯噻嗪的剂量为约8.25mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0270] 实施方案77.根据实施方案62所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦,所述利尿剂是氢氯噻嗪,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0271] 实施方案78.根据实施方案77所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约12mg至约16mg,氢氯噻嗪的剂量为约7.5mg至约10mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。

[0272] 实施方案79.根据实施方案78所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约13.2mg,氢氯噻嗪的剂量为约8.25mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0273] 实施方案80.根据实施方案62所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦,所述利尿剂是吲达帕胺,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0274] 实施方案81.根据实施方案80所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约45mg至约60mg,吲达帕胺的剂量为约0.75mg至约1.0mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。

[0275] 实施方案82.根据实施方案81所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约49.5mg,吲达帕胺的剂量为约0.825mg,并且氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0276] 实施方案83.根据实施方案62所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦,所述利尿剂是吲达帕胺,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0277] 实施方案84.根据实施方案83所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约12mg至约16mg,吲达帕胺的剂量为约0.75mg至约1.0mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。

[0278] 实施方案85.根据实施方案84所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约13.2mg,吲达帕胺的剂量为约0.825mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0279] 实施方案86.根据实施方案62所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是替米沙坦,所述利尿剂是氯噻酮,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0280] 实施方案87.根据实施方案86所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约12mg至约16mg,氯噻酮的剂量为约15mg至约20mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。

[0281] 实施方案88.根据实施方案87所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约13.2mg,氯噻酮的剂量为约16.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0282] 实施方案89.根据实施方案62所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂是厄贝沙坦,所述利尿剂是氯噻酮,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0283] 实施方案90.根据实施方案89所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约45mg至约60mg,氯噻酮的剂量为约15mg至约20mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.5mg至约2mg。

[0284] 实施方案91.根据实施方案90所述的药物组合物,其中厄贝沙坦的剂量为约49.5mg,氯噻酮的剂量为约16.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约1.65mg。

[0285] 实施方案92.根据实施方案1-91中任一项所述的药物组合物,其中所述血管紧张

素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意一种的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。

[0286] 实施方案93.根据实施方案92所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。

[0287] 实施方案94.根据实施方案92所述的药物组合物，其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。

[0288] 实施方案95.根据实施方案92所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约250％。

[0289] 实施方案96.根据实施方案92-95中任一项所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意一种的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。

[0290] 实施方案97.根据实施方案96所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。

[0291] 实施方案98.根据实施方案97所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。

[0292] 实施方案99.根据实施方案96所述的药物组合物，其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。

[0293] 实施方案100.根据实施方案99所述的药物组合物，其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。

[0294] 实施方案101.根据实施方案96所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。

[0295] 实施方案102.根据实施方案101所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。

[0296] 实施方案103.根据实施方案92-95中任一项所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意一种的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。

[0297] 实施方案104.根据实施方案103所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。

[0298] 实施方案105.根据实施方案104所述的药物组合物，其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。

[0299] 实施方案106.根据实施方案103所述的药物组合物，其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。

[0300] 实施方案107.根据实施方案106所述的药物组合物，其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。

[0301] 实施方案108.根据实施方案103所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150%至约250%。

[0302] 实施方案109.根据任何实施方案108所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200%。

[0303] 实施方案110.根据实施方案1-91中任一项所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意两种的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约250%。

[0304] 实施方案111.根据实施方案110所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约250%。

[0305] 实施方案112.根据实施方案110所述的药物组合物,其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约250%。

[0306] 实施方案113.根据实施方案110所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约250%。

[0307] 实施方案114.根据实施方案110-113中任一项所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意两种的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约150%。

[0308] 实施方案115.根据实施方案114所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约150%。

[0309] 实施方案116.根据实施方案115所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100%。

[0310] 实施方案117.根据实施方案114所述的药物组合物,其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约150%。

[0311] 实施方案118.根据实施方案117所述的药物组合物,其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100%。

[0312] 实施方案119.根据实施方案114所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80%至约150%。

[0313] 实施方案120.根据实施方案119所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100%。

[0314] 实施方案121.根据实施方案110-113中任一项所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂中任意两种的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂、利尿剂或钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150%至约250%。

[0315] 实施方案122.根据实施方案121所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150%至约250%。

[0316] 实施方案123.根据实施方案122所述的药物组合物,其中所述血管紧张素II受体

阻滞剂的剂量被替换为所述血管紧张素II受体阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。

[0317] 实施方案124.根据实施方案121所述的药物组合物，其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。

[0318] 实施方案125.根据实施方案124所述的药物组合物，其中所述利尿剂的剂量被替换为所述利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。

[0319] 实施方案126.根据实施方案121所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约150％至约250％。

[0320] 实施方案127.根据任何实施方案126所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂的剂量被替换为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约200％。

[0321] 实施方案128：一种药物组合物，其包含

(a)替米沙坦；

(b)噻嗪样利尿剂；和

(c)钙通道阻滞剂

其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约150％。

[0322] 实施方案129：根据实施方案128所述的药物组合物，其中所述药物组合物基本上不含血管紧张素转化酶抑制剂或其药学上可接受的盐、β受体阻滞剂或其药学上可接受的盐、脂质降低剂、血小板功能改变剂、血清高半胱氨酸降低剂或其组合。

[0323] 实施方案130：根据实施方案128或129所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是喹乙宗、氯帕胺、氯噻酮、美夫西特、氯非那胺、美托拉宗、美替克仑、希帕胺、吲达帕胺、氯索隆、芬喹唑或其药学上可接受的盐或水合物。

[0324] 实施方案131：根据实施方案130所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺或其水合物。

[0325] 实施方案132：根据实施方案131所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺。

[0326] 实施方案133：根据实施方案128-132中任一项所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平、硝苯地平、地尔硫卓、尼莫地平、维拉帕米、伊拉地平、非洛地平、尼卡地平、尼索地平、氯维地平、二氢吡啶、乐卡地平、尼群地平、西尼地平、马尼地平、咪拉地尔、苄普地尔、巴尼地平、尼伐地平、戈洛帕米、利多氟嗪、阿雷地平、多他利嗪、二丙维林或其药学上可接受的盐或水合物。

[0327] 实施方案134：根据实施方案133所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂是氨氯地平或其药学上可接受的盐。

[0328] 实施方案135：根据实施方案134所述的药物组合物，其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0329] 实施方案136：根据实施方案128-135中任一项所述的药物组合物，其中(a)、(b)和(c)各自的剂量为(a)、(b)和(c)各自的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约80％至约120％。

[0330] 实施方案137：根据实施方案136所述的药物组合物，其中所述噻嗪样利尿剂的剂量为所述噻嗪样利尿剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100％。

[0331] 实施方案138:根据实施方案137所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺,并且吲达帕胺的剂量为约1.25mg。

[0332] 实施方案139:根据实施方案136-138中任一项所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂的剂量为所述钙通道阻滞剂的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100%。

[0333] 实施方案140:根据实施方案139所述的药物组合物,其中所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.5mg。

[0334] 实施方案141:根据实施方案136-140中任一项所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为替米沙坦的最低高血压治疗剂量(LHTD)的约100%。

[0335] 实施方案142:根据实施方案141所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约20mg。

[0336] 实施方案143:根据实施方案136所述的药物组合物,其中所述噻嗪样利尿剂是吲达帕胺,并且所述钙通道阻滞剂是苯磺酸氨氯地平。

[0337] 实施方案144:根据实施方案143所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约16mg至约24mg,吲达帕胺的剂量为约1mg至约1.5mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2mg至约3mg。

[0338] 实施方案145:根据实施方案143所述的药物组合物,其中替米沙坦的剂量为约20mg,吲达帕胺的剂量为约1.25mg,并且苯磺酸氨氯地平的剂量为约2.5mg。

[0339] 实施方案146.根据实施方案1-145中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)在一个制剂中提供。

[0340] 实施方案147.根据实施方案1-145中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)各自在单独的制剂中提供。

[0341] 实施方案148.根据实施方案1-145中任一项所述的药物组合物,其中(a)、(b)和(c)中的两种在一个制剂中提供。

[0342] 实施方案149.根据实施方案1-148中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是丸剂、片剂或胶囊的形式。

[0343] 实施方案150.根据实施方案1-149中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物适合于口服给药。

[0344] 实施方案151.一种治疗有需要的受试者的高血压的方法,其包括施用根据实施方案1-150中任一项所述的药物组合物。

[0345] 实施方案152.根据实施方案151所述的方法,其中所述治疗导致收缩压(SBP)低于约140mmHg。

[0346] 实施方案153.根据实施方案150或151所述的方法,其中所述治疗导致收缩压(SBP)降低约10mmHg或更多。

[0347] 实施方案154.根据实施方案150-153中任一项所述的方法,其中所述治疗导致舒张压(DBP)低于约90mmHg。

[0348] 实施方案155.根据实施方案150-154中任一项所述的方法,其中所述治疗导致舒张压(DBP)降低约5mmHg或更多。

[0349] 实施方案156.根据实施方案150-155中任一项所述的方法,其中治疗导致收缩压(SBP)降低大于采用所述药物组合物中(a)、(b)和(c)中任意一种的完全最低高血压治疗剂

量所获得的降低。

[0350] 实施方案157.根据实施方案150-156中任一项所述的方法,其中治疗导致舒张压(DBP)降低大于采用所述药物组合物中(a)、(b)和(c)中任意一种的完全最低高血压治疗剂量所获得的降低。

[0351] 实施方案158.根据实施方案150-157中任一项所述的方法,其中与采用所述药物组合物中(a)、(b)和(c)中任意一种的完全最低高血压治疗剂量的治疗相比,所述治疗导致更高的长期耐受性和降低的副作用风险。

[0352] 实施方案159.根据实施方案150-158中任一项所述的方法,其中所述治疗是高血压的初始或一线治疗。

[0353] 实施方案160.根据实施方案150-159中任一项所述的方法,其中所述受试者在治疗前未接受任何既往高血压疗法。

[0354] 虽然本文已经示出并描述了本公开的优选实施方案,但是对于本领域技术人员而言显而易见的是,这些实施方案仅以举例的方式提供。在不脱离本公开内容的情况下,本领域技术人员现将想到许多变化、改变和替换。应当理解,本文所述的本公开实施方案的各种替代方案可用于实践本公开内容。旨在用以下权利要求书限定本公开的范围,并由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

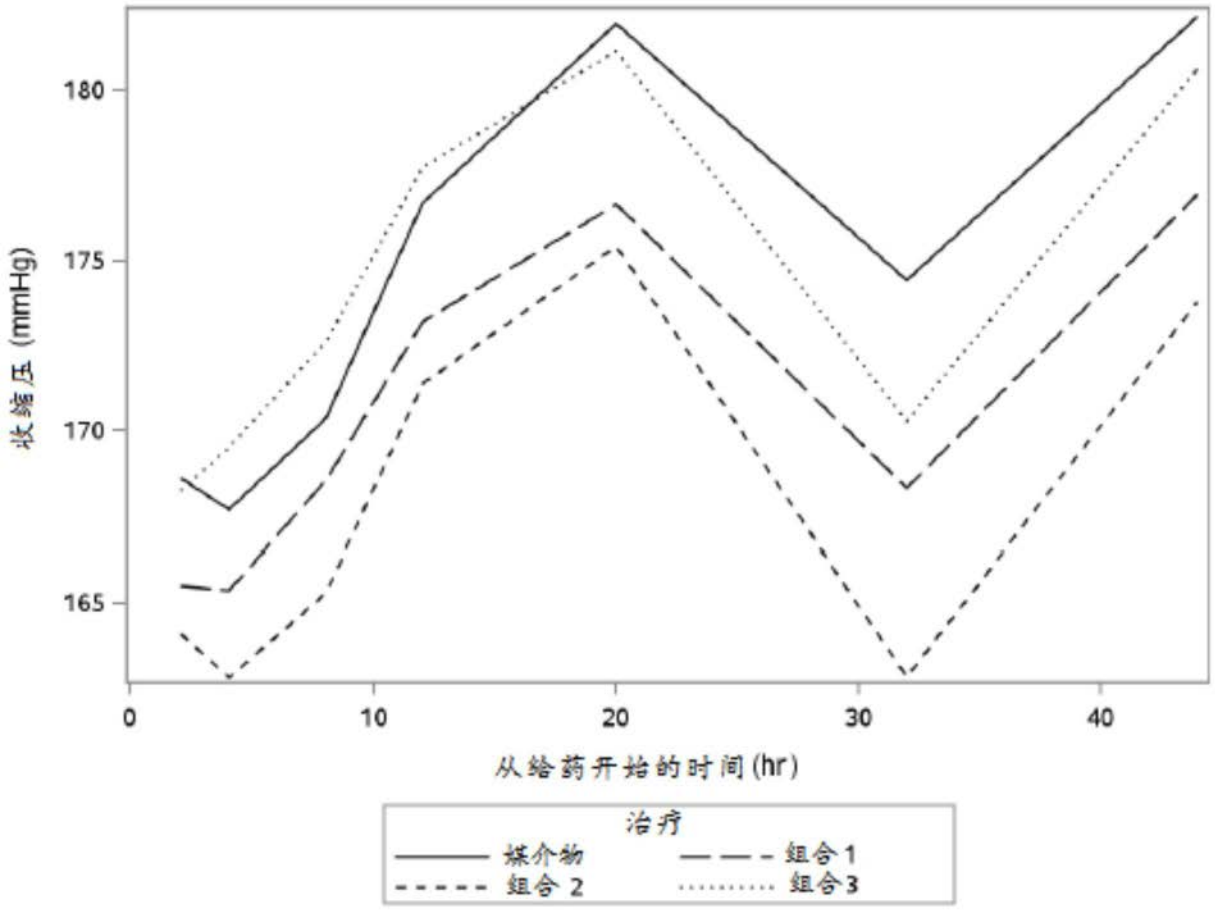

收缩压 (mmHg)
180
175
170
165
0
10
20
30
40
从给药开始的时间(hr)
治疗
媒介物
组合1
组合2
组合3

图1

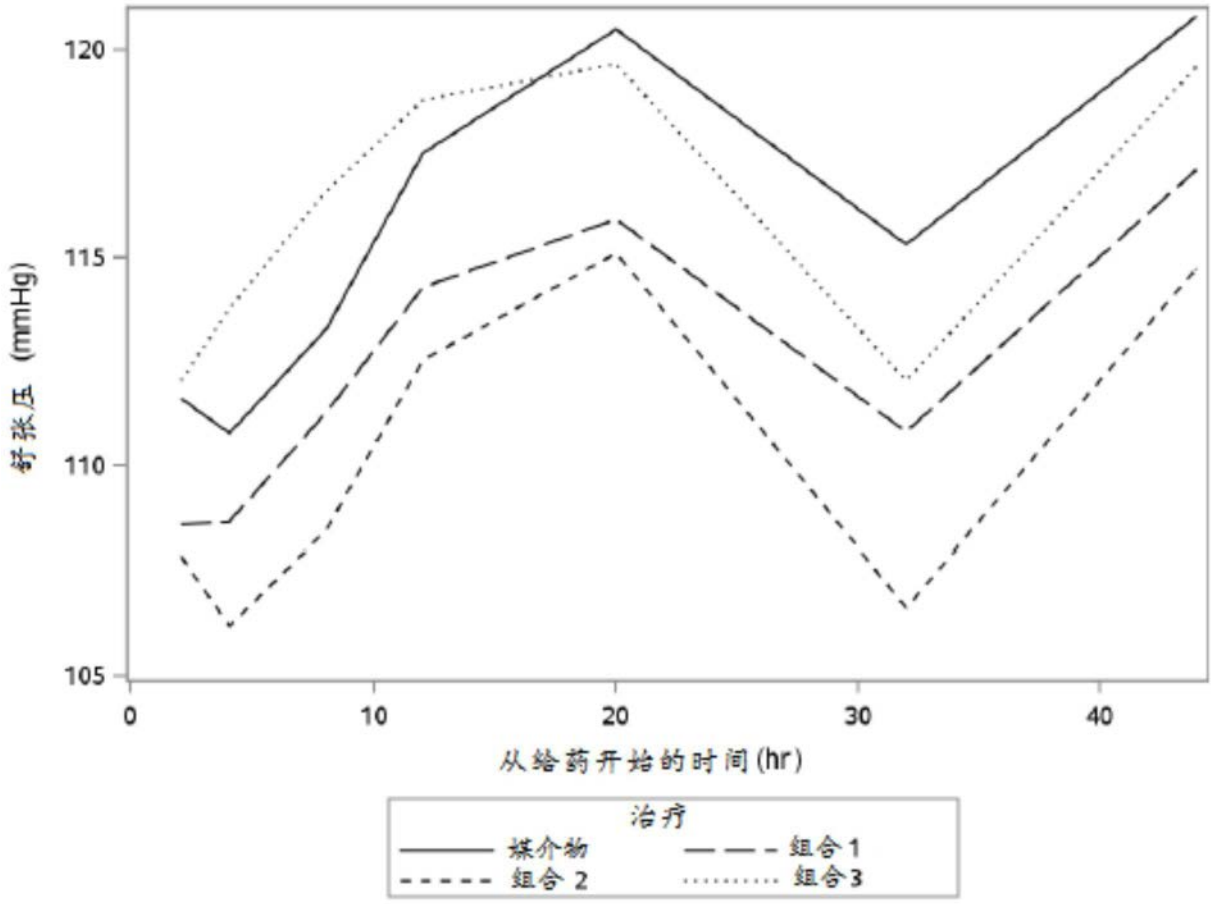

120
115
110
105
舒张压 (mmHg)
0
10
20
30
40
从给药开始的时间(hr)
治疗
媒介物
组合 1
组合 2
组合3

图2

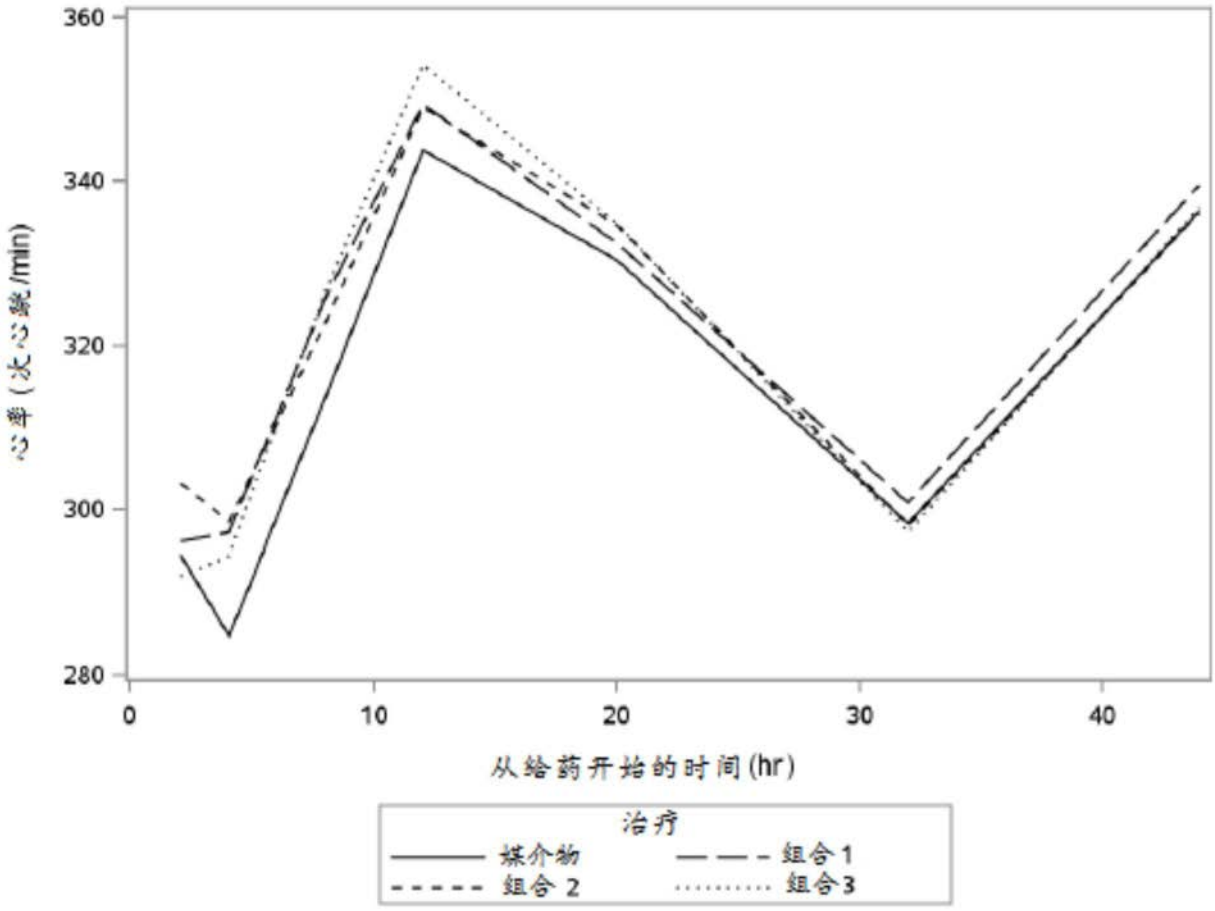

360
340
320
300
280
心率(次心跳/min)
0
10
20
30
40
从给药开始的时间(hr)
治疗
媒介物
组合1
组合2
组合3

图3