(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0107955
(43) 공개일자 2025년07월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 31/4045* (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7021924(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년01월23일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2025-7011127
원출원일자(국제) 2018년01월23일
심사청구일자 2025년04월30일
(85) 번역문제출일자 2025년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/000083
(87) 국제공개번호 WO 2018/138578
국제공개일자 2018년08월02일
(30) 우선권주장
62/450,324 2017년01월25일 미국(US)

(71) 출원인
더 조지 인스티튜트 포 글로벌 헬스
오스트레일리아, 뉴 사우스 웨일스, 2042, 시드니, 뉴타운, 킹 스트리트 1, 레벨 5
(72) 발명자
로드젤스 안토니
오스트레일리아 2042 뉴 사우스 웨일스주 시드니 킹 스트리트 뉴타운 1 레벨 5
맥마혼 스테판
오스트레일리아 2042 뉴 사우스 웨일스주 시드니 킹 스트리트 뉴타운 1 레벨 5
(74) 대리인
김진희, 김태홍

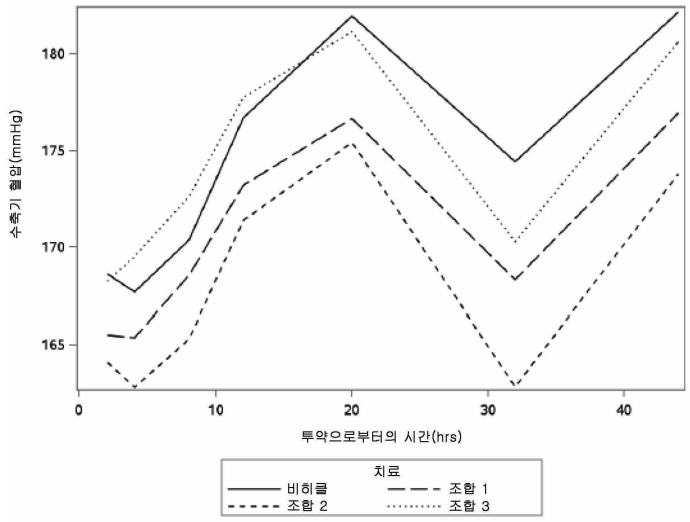
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **고혈압의 치료를 위한 조성물**

(57) 요 약

안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제를 포함하는 고혈압의 치료에 유용한 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 이들 조성물은 각 제제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 40-80%의 용량으로 투여된다. 본 출원은 또한 각각의 제제에 대한 LHTD의 80-150%의 용량으로 투여되는 텔미사르탄, 티아지드 유사 이뇨제 및 칼슘 채널 차단제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/4422 (2013.01)
A61P 9/12 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 텔미사르탄;

(b) 인다파미드; 및

(c) 암로디핀 베실레이트를 포함하는 약학적 조성물로서,

텔미사르탄의 용량은 약 8 밀리그램 (mg) 내지 약 12 mg이고, 인다파미드의 용량이 약 0.5 mg 내지 약 0.75 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량이 약 1 mg 내지 약 1.5 mg 또는 약 1.5 mg 내지 약 2 mg이고,

약학적 조성물이 베타 차단제를 함유하지 않는 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 인다파미드의 용량이 약 0.625 mg인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 암로디핀 베실레이트의 용량이 약 1 mg 내지 약 1.5 mg인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 텔미사르탄의 용량이 약 10 mg인 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 인다파미드의 용량이 약 0.625 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량이 약 1.5 mg 내지 약 2 mg이고, 텔미사르탄의 용량이 약 10 mg 인 약학적 조성물.

청구항 6

(a) 텔미사르탄;

(b) 인다파미드; 및

(c) 암로디핀 베실레이트를 포함하는 약학적 조성물로서,

텔미사르탄의 용량은 약 16 밀리그램 (mg) 내지 약 24 mg이고, 인다파미드의 용량이 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량이 약 2 mg 내지 약 3.75 mg, 약 2 mg 내지 약 3 mg, 약 2.25 mg 내지 약 2.75 mg, 또는 약 3.75 mg 내지 약 6.25 mg이고,

약학적 조성물이 베타 차단제를 함유하지 않는 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 암로디핀 베실레이트의 용량이 약 2 mg 내지 약 3.75 mg인 약학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 암로디핀 베실레이트의 용량이 약 2 mg 내지 약 3 mg인 약학적 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 암로디핀 베실레이트의 용량이 약 2.25 mg 내지 약 2.75 mg인 약학적 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서, 암로디핀 베실레이트의 용량이 약 3.75 mg 내지 약 6.25 mg인 약학적 조성물.

청구항 11

제6항에 있어서, 인다파미드의 용량이 약 1.25 mg인 약학적 조성물.

청구항 12

제6항에 있어서, 텔미사르탄의 용량이 약 20 mg인 약학적 조성물.

청구항 13

제6항에 있어서, 인다파미드의 용량이 약 1.25 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량이 약 2 mg 내지 약 3.75 mg이고, 텔미사르탄의 용량이 약 20 mg인 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제6항에 있어서, 경구로 투여되기 적합한 것인 약학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 환제, 정제, 또는 캡슐의 형태인 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 1월 25일자로 출원된 미국 가 출원 제62/450,324호의 이익을 주장하며, 그 내용은 전체적으로 본원에서 참조로 통합된다.

배 경 기 술

[0003] **개시의 배경**

[0004] 고혈압으로도 또한 공지된 높은 혈압은 예방 가능한 이환율과 사망률의 주요 원인이며 혈압(BP: blood pressure)을 더 저하 시키는 치료가 유익하다는 것이 잘 확립되어 있다. 그러나 이용할 수 있는 혈압 저하 의약이 많이 있음 에도 불구하고 다수의 대규모 집단 연구에 의해 입증된 바와 같이, 많은 환자들은 계속해서 혈압 제어가 불량하다. 불량한 혈압 제어에 기여하는 요인으로는 불량한 순응, 복수의 상향 적정 단계를 권장하는 복잡한 지침, 및 치료 무력증이 있다. 더욱이 대다수의 치료 환자는 단독 요법만을 수용하며, 이것은 심지어 부작용이 증가하고 내성(tolerability)이 감소하는 고용량의 경우에도 효능이 제한적이다. 따라서, 효과적이고 내성인 높은 혈압을 저하시키기 위한 새로운 치료가 필요하다.

발명의 내용

[0005] **개시의 요약**

[0006] 한 양태에서, (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제;

[0007] (b) 이뇨제; 및

[0008] (c) 칼슘 채널 차단제.를 포함하는 약학적 조성물로서,

[0009] 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량이 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 40% 내지 약 80%인 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0010] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 본질적으로 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 베타 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 지질 조절제, 혈소판 기능 변화제, 혈청 호모시스테인 저하제, 또는 이의 조합을 함유하지 않는다.

[0011] 일부 실시양태에서, 이뇨제는 티아지드 유사 이뇨제이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는

퀴네타존, 클로파미드, 클로르탈리돈, 메프루시드, 클로펜아미드, 메톨라존, 메티크란, 지파미드, 인다파미드, 클로렉솔론, 펜퀴존, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 인다파미드 또는 이의 수화물이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 인다파미드이다.

[0012] 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀, 니페디핀, 딜티아젬, 니모디핀, 베라파밀, 이스라디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 니솔디핀, 클레비디핀, 디히드로피리딘, 레르카니디핀, 니트렌디핀, 실니디핀, 만니디핀, 미베프라딜, 베프리딜, 바니디핀(barnidipine), 닐바디핀, 갈로파밀, 리도플라진, 아라니디핀, 도타리진, 디프로테베린, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 베실레이트이다.

[0013] 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 이르베사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 로사르탄, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 텔미사르탄이다.

[0014] 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제는 티아지드 유사 이뇨제이며, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 티아지드 유사 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 인다파미드이고, 인다파미드의 용량은 약 0.625 mg이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 베실레이트이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 텔미사르탄이고, 텔미사르탄의 용량은 약 10 mg이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 텔미사르탄이며, 이뇨제는 인다파미드이고, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 베실레이트이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 8 mg 내지 약 12 mg이고, 인다파미드의 용량은 약 0.5 mg 내지 약 0.75 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 10 mg이고, 인다파미드의 용량은 약 0.625 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg이다.

[0015] 또 다른 양태에서, (a) 텔미사르탄;

[0016] (b) 티아지드 유사 이뇨제; 및

[0017] (c) 칼슘 채널 차단제를 포함하는 약학적 조성물로서,

[0018] 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량이 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%인 약학적 조성물이 제공된다.

[0019] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 본질적으로 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 베타 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 지질 조절제, 혈소판 기능 변화제, 혈청 호모시스테인 저하제, 또는 이의 조합이 없다.

[0020] 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 퀴네타존, 클로파미드, 클로르탈리돈, 메프루시드, 클로펜아미드, 메톨라존, 메티크란, 지파미드, 인다파미드, 클로렉솔론, 펜퀴존, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 인다파미드 또는 이의 수화물이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 인다파미드이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀, 니페디핀, 딜티아젬, 니모디핀, 베라파밀, 이스라디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 니솔디핀, 클레비디핀, 디히드로피리딘, 레르카니디핀, 니트렌디핀, 실니디핀, 만니디핀, 미베프라딜, 베프리딜, 바니디핀, 닐바디핀, 갈로파밀, 리도플라진, 아라니디핀, 도타리진, 디프로테베린, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 베실레이트이다.

[0022] 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 티아지드 유사 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 인다파미드이고, 인다파미드의 용량은 약 1.25 mg이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제

에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 베실레이트이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2.5 mg이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 텔미사르탄에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 인다파미드이고, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 베실레이트이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 16 mg 내지 약 24 mg이고, 인다파미드의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2 mg 내지 약 3 mg이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 20 mg이고, 인다파미드의 용량은 약 1.25 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2.5 mg이다.

[0023] 본원에서 개시된 약학적 조성물에 대한 일부 실시양태에서, (a), (b), 및 (c)는 하나의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, (a), (b), 및 (c)는 각기 별개의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, (a), (b), 및 (c) 중 2종은 하나의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 환제, 정제, 또는 캡슐의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 경구 투여에 적합하다.

[0024] 본원에서 개시된 약학적 조성물 중 임의의 하나를 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 고혈압을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 140 mmHg 미만의 수축기 혈압(SBP: systolic blood pressure)을 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 10 mmHg 이상의 수축기 혈압(SBP)의 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 90 mmHg 미만의 확장기 혈압(DBP:diastolic blood pressure)을 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 5 mmHg 이상의 확장기 혈압(DBP)의 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 중의 (a), (b) 및 (c) 중 어느 하나의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 수축기 혈압(SBP)의 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 중의 (a), (b) 및 (c) 중 어느 하나의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 확장기 혈압(DBP)의 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중의 (a), (b), 및 (c) 중 어느 하나의 완전 최저 고혈압 치료 용량을 사용한 치료와 비교하였을 때, 치료는 더 긴 내성 및 부작용의 위험 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 고혈압의 초기 또는 제1선 치료이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 전에 임의의 사전 고혈압 요법을 받지 않는다.

[0025] 또 다른 양태에서, (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제;

[0026] (b) 이뇨제; 및

[0027] (c) 칼슘 채널 차단제로 본질적으로 이루어진 약학적 조성물로서,

[0028] 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량이 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 40% 내지 약 80%인 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0029] 또 다른 양태에서, (a) 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제;

[0030] (b) 티아지드 유사 이뇨제; 및

[0031] (c) 칼슘 채널 차단제로 본질적으로 이루어진 약학적 조성물로서,

[0032] 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량이 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%인 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0033] 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 90% 내지 약 110%이다.

[0034] **참조에 의한 통합**

[0035] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 통합되도록 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 통합된다.

도면의 간단한 설명

[0036] 본 개시의 신규한 특징은 특히 첨부된 청구항에서 설명된다. 본 개시의 특징 및 이점의 더 나은 이해는 본 개시의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태를 설명하는 하기의 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조하여 얻어질 것이다:

도 1은 치료 기간에 따른 평균 수축기 혈압(mmHg)을 나타낸다.

도 2는 치료 기간에 따른 평균 확장기 혈압(mmHg)을 나타낸다.

도 3은 치료 기간에 따른 평균 심박수를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] **개시의 상세한 설명**

[0038] 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제를 포함하는 고혈압 치료를 위한 약학적 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 각각의 성분의 용량은 고혈압 치료를 위해 승인된 최저 용량 미만이다. 본 발명은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 이익을 유지 또는 개선 시키면서 부작용을 방지 또는 개선하는 저용량의 사용, 특정 약물 조합의 상승적인 치료 이익, 치료 효과를 향상시키기 위한 조합 요법의 조기 도입, 등을 포함하는 본원에서 기술한 저 용량 조합 요법의 기술적 효과를 알아내었다. 항 양태에서 고혈압의 초기 또는 제1선 치료를 포함하는 고혈압의 치료를 위한 저용량 조합 조성물이 본원에서 기재된다.

[0039] *특정 용어*

[0040] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용된 바의, 단수 형태, "및" 과 "그"는 문맥에서 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "제제"에 대한 언급은 복수의 이러한 제제를 포함하는 것이며, "조성물"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 조성물(또는 복수의 조성물) 및 이의 균등물 등에 대한 언급을 포함한다. 범위가 분자량과 같은 물리적 성질, 또는 화학식과 같은 화학적 성질에 대해 본원에서 사용되는 경우, 범위의 모든 조합 및 하위조합과 그 안에서의 특정 실시 양태가 포함되도록 의도된다. 수치 또는 수치 범위가 언급될 때 용어 "약"은 실험 변동성(또는 통계적 실험 오차) 내의 근사치를 의미하는 수치 또는 수치 범위를 의미하며, 따라서 일부 실시양태에서, 수치 또는 수치 범위는 언급된 수치 또는 수치 범위의 1% 내지 10% 내에서 변한다. 용어 "포함하는"(및 "포함하다" 또는 "갖는"과 같은 관련된 용어)은 다른 특정 실시양태를 배제하고자 하는 것은 아니며, 예를 들어, 본원에서 기재된 임의의 물질의 조성, 조성물, 방법, 또는 공정 등의 실시양태는 기재된 특징 "으로 구성된" 또는 "으로 본질적으로 구성된"일 수 있다.

[0041] *정의*

[0042] 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 달리 특정되지 않는 한, 하기 용어는 하기 표시된 의미를 갖는다.

[0043] 본원에서 사용된 바의 "약학적으로 허용 가능한 염"은 산 및 염기 부가염 양자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기재된 어느 하나의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 미국 식품 의약국(FDA)에서 사용하도록 승인된 형식이다. 본원에서 기재된 화합물의 바람직한 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염 및 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염이다.

[0044] "약학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 생물학적이 아니거나 또는 다른 바람직하지 않은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 성질을 보유하며, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화 수소산, 불화수소산, 아인산, 등과 같은 무기산과 형성된 염을 의미한다. 또한 포함되는 것은 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐 치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 알칸이산, 방향족산, 지방족 및 방향족 술폰산, 등과 같은 유기산, 예를 들어, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 등을 포함하는 유기산과 형성된 염이다. 예시적인 염은 따라서 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠술포네이트, 톨루엔술포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 등을 포함한다. 또한, 아르기네이트, 글루코네이트 및 갈락투로네이트와 같은 아미노산의 염이 고려된다(예를 들어 이의 전체가 참조로 본원에 통합된 문헌 [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)] 참조). 염기성 화합물의 산부가 염은 당업자에게 익숙한 방법 및 기술에 따라 유리 염기 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 염을 생성함으로써 제조될 수 있다.

[0045] "약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염"은 생물학적이 아니거나 또는 다른 바람직하지 않은 유리산의 생물학적 효과 및 성질을 보유하는 이들 염을 의미한다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리산에 첨가하여 제조된다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민과 같은 금속 또는 아민과 형성될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 일차, 이차, 및 삼차 아민의 염, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, *N,N*-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 에틸렌디아닐린, *N*-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 위의 버지등(Berge et al.)의 문헌 참조.

[0046] 본원에서 사용된 바의 "수화물"은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 함유하며, 일부 실시양태에서 물로 결정화하는 과정 동안 형성된 화합물이다. 수화물은 미국 식품 의약국에서 사용하도록 승인된 본원에서 기재된 화합물 중 어느 하나의 수화물을 포함하는 것을 의미한다.

[0047] 본원에서 사용된 바의 제제, 조성물 또는 성분에 대한 용어 "허용 가능한"은 치료되는 대상체의 일반적인 건강에 지속적인 유해한 효과가 없음을 의미한다.

[0048] 본원에 사용된 바의 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 화합물 또는 조성물을 원하는 생물학적 작용 부위로 전달할 수 있게 사용될 수 있는 방법을 의미한다. 이들 방법은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 경구 경로, 십이지장 내 경로, 비경구 주사(정맥 내, 피하, 복강 내, 근육 내, 혈관 내 또는 주입 포함), 국소, 및 직장 투여를 포함한다. 당업자는 본원에 기재된 화합물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술에 익숙하다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기재된 화합물 및 조성물은 경구로 투여된다.

[0049] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예로는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 포유동물 부류의 임의의 구성원을 포함한다: 인간, 침팬지와 같은 인간이 아닌 영장류, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개, 및 고양이와 같은 가축; 랫트, 마우스 및 기니 피그와 같은 설치류를 포함하는 실험용 동물 등을 포함한다. 한 양태에서 포유동물은 인간이다.

[0050] 본원에서 사용된 바의 "치료" 또는 "치료하는" 또는 "완화" 또는 "개선"은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 이들 용어는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 치료 이익 및/또는 예방 이익을 포함하는 이익 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근을 의미한다. "치료 이익"이란 치료중인 근본적인 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 환자가 여전히 기저 장애를 앓고 있을 가능성이 있음에도 불구하고 개선이 환자에서 관찰되도록 치료 이익은 또한 기저 장애와 관련된 하나 이상의 생리학적 증상의 근절 또는 개선으로 달성된다. 예방 이익을 위해, 조성물은 질환의 진단이 이루어지지 않았을지라도, 특정 질환이 발병할 위험이 있는 환자, 또는 질환의 하나 이상의 생리학적 증상을 보고하는 환자에게 투여할 수 있다.

[0051] *트리플 조성물*

[0052] 본원에서 기재된 것은 (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제; (b) 이뇨제; 및 (c) 칼슘 채널 차단제를 포함하는 약학적 조성물이며; 여기에서 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 40% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 60% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 66%이다.

[0053] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 혈압 저하 활성제의 혈압 저하 조합을 포함하며, 혈압 저하 활성제는 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제로 구성된다.

[0054] 본원에서 기재된 또 다른 양상은 (a) 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제; (b) 티아지드 유사 이뇨제; 및 (c) 칼슘 채널 차단제를 포함하는 약학적 조성물이며; 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a),

(b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 90% 내지 약 110%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 95% 내지 약 105%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 본질적으로 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE 억제제) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 없다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 트란돌라프릴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 포함한다.

[0056] 또한, 본원에서 제공된 것은 본질적으로 (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제; (b) 이뇨제; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로 구성된 약학적 조성물이며; 여기에서 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 40% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 60% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 66%이다.

[0057] 또한, 본원에서 기재된 것은 본질적으로 (a) 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제; (b) 티아지드 유사 이뇨제; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로 구성된 약학적 조성물이며; 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 90% 내지 약 110%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 95% 내지 약 105%이다. 일부 실시양태에서, 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 적당히 높은 혈압을 갖는 대상체에서 유의한 혈압 감소를 달성한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 최소의, 무의미한 또는 전혀 부작용 없이 적당히 높은 혈압을 갖는 대상체에서 유의한 혈압 감소를 달성한다.

[0059] *베타 차단제*

[0060] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 본질적으로 베타 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 없다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 교감 신경계의 아드레날린성 베타 수용체에 대한 내성 카테콜아민 에피네프린(아드레날린) 및 노르에피네프린(노르아드레날린)에 대한 수용체 부위를 억제하는 화합물이다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 베타 아드레날린 차단제, 베타 안타고니스트, 베타 아드레날린 안타고니스트, 베타 아드레날린 수용체 안타고니스트, 또는 베타 아드레날린 수용체 안타고니스트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 모든 유형의 β-아드레날린 수용체의 활성을 억제한다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 양자의 β-아드레날린 수용체 및 α-아드레날린 수용체를 억제한다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 하기의 베타 수용체 중 하나에 대해 선택적이다: β1, β2, 및 β3 수용체.

[0061] 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 비선택적 베타 아드레날린수용체 안타고니스트이다. 비선택적 베타 아드레날린수용체 안타고니스트의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 옥스프레놀롤, 소타롤, 티몰롤, 카르테올롤, 펜부톨롤, 및 나돌롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 조합된 β- 및 α-아드레날린수용체 차단 작용을 갖는 화합물이다. 적합한 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 카르베딜롤, 부신돌롤 및 라베톨롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 β_1-선택적 아드레날린수용체 안타고니스트이다. β_1 선택적 아드레날린수용체 안타고니스트의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아테놀롤, 비소프롤롤, 베탁솔롤, 메토프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 네비볼롤, 및 아세부톨롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 부탁사민과 같은 β_2-선택적 아드레날린수용체 안타고니스트이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 아세부톨롤, 아테놀롤, 베탁솔롤, 비소프롤롤, 카르테올롤, 에스몰롤, 펜부톨롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 네비볼롤, 핀돌롤, 소타롤, 프로프라놀롤, 카르베딜롤, 라베탈롤, 티몰롤,

에스몰롤, 셀리프롤롤, 옥스프레놀롤, 레보부놀롤, 프락토롤, 메티프라놀롤, 란디올롤, 보핀돌롤, 프로네탈롤, 부탁사민, 베반톨롤, 테르타톨롤, 아로티놀롤, 레보베탁솔롤, 베푸놀롤, 아모스라놀, 틸리솔롤, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 아세부톨롤, 아테놀롤, 베탁솔롤, 비소프롤롤, 카르테올롤, 에스몰롤, 펜부톨롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 네비볼롤, 핀돌롤, 소타롤, 프로프라놀롤, 카르베딜롤, 라베탈롤 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 아세부톨롤, 아테놀롤, 베탁솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 옥스프레놀롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 네비볼롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 카르베딜롤, 라베탈롤, 티몰롤, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 아테놀롤이다. 일부 실시양태에서, 베타 차단제는 비소프롤롤 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0063] *지질 조절제*

[0064] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 본질적으로 지질 조절제, 혈소판 기능 변화제, 혈청 호모시스테인 저하제, 또는 이의 조합이 없다.

[0065] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 본질적으로 지질 조절제가 없다. 일부 실시양태에서, 지질 조절제는 스타틴으로도 지칭되는 3-히드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A(HMG CoA) 리덕타아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 지질 조절제는 아토르바스타틴, 심바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 또는 프라바스타틴이다. 일부 실시양태에서, 지질 조절제는 아토르바스타틴 또는 심바스타틴이다. 일부 실시양태에서, 지질 조절제는 아토르바스타틴이다. 일부 실시양태에서, 지질 조절제는 심바스타틴이다.

[0066] *혈소판 기능 변화제*

[0067] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 본질적으로 혈소판 기능 변화제가 없다. 일부 실시양태에서, 혈소판 기능 변화제는 아스피린, 티클로피딘, 디피리다몰, 클로피도그렐이다. 일부 실시양태에서, 혈소판 기능 변화제는 당단백질 IIb/IIIa 수용체 억제제, 예컨대 압식시맙이다. 일부 실시양태에서, 혈소판 기능 변화제는 비스테로이드 항염증 약물, 예컨대 이부프로펜이다. 일부 실시양태에서, 혈소판 기능 변화제는 아스피린, 티클로피딘, 디피리다몰, 클로피도그렐, 압식시맙, 또는 이부프로펜이다. 일부 실시양태에서, 혈소판 기능 변화제는 아스피린이다.

[0068] *혈청 호모시스테인 저하제*

[0069] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 본질적으로 혈청 호모시스테인 저하제가 없다. 일부 실시양태에서, 혈청 호모시스테인 저하제는 폴산, 비타민 B6, 또는 비타민 B12, 또는 이의 조합이다. 일부 실시양태에서, 혈청 호모시스테인 저하제는 폴산이다.

[0070] *안지오텐신 II 수용체 안타고니스트/차단제*

[0072] *본원에서 사용된 바의, 안지오텐신 II 수용체 안타고니스트 또는 차단제(ARB)는 안지오텐신 II가 혈관을 둘러싸고 있는 근육의 안지오텐신 II 수용체에 결합하는 것을 방지함으로써 안지오텐신 II의 작용을 조절하는 화합물이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 로사르탄, 발사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 로사르탄이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 발사르탄이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 칸데사르탄이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 에프로사르탄이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 이르베사르탄이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 텔미사르탄이다.

[0073] *이뇨제*

[0074] 본원에서 사용된 바의, 이뇨제는 소변 유속을 증가시키는 화합물을 의미한다. 이뇨제는 화학 구조(티아지드 이뇨제 및 티아지드 유사 이뇨제), 작용 부위(예컨대 루프 이뇨제), 또는 약리학적 효과(예컨대 삼투압성 이뇨제, 탄산 탈수효소 억제제, 및 칼륨 보존 이뇨제)에 의해 분류된다.

[0075] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 티아지드 이뇨제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 티아지드 유사 이뇨제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 루프 이뇨제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 삼투압성 이뇨제를 포함

한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 탄산 탈수효소 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 약학적 조성물은 칼륨 보존 이뇨제를 포함한다.

[0076] *티아지드 이뇨제*

[0077] 본원에서 사용된 바의, 티아지드 이뇨제는 벤조티아디아진 분자 구조를 함유하는 화합물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 신장의 원위 세뇨관에서 나트륨 및 염화물의 재흡수를 억제하며, 그 결과 나트륨 및 물의 소변 배설 증가를 초래한다. 티아지드 이뇨제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 알티자이드, 벤드로플루메티아지드, 클로로티아지드, 시클로펜티아지드, 시클로티아지드, 에피티지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 메부티지드, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 및 트리클로르메티아지드를 포함한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 알티자이드, 벤드로플루메티아지드, 클로로티아지드, 시클로펜티아지드, 시클로티아지드, 에피티지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 메부티지드, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 트리클로르메티아지드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 알티자이드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 벤드로플루메티아지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 클로로티아지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 시클로펜티아지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 시클로티아지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 에피티지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 히드로클로로티아지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 히드로플루메티아지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 메부티지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 메티클로티아지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 폴리티아지드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제는 트리클로르메티아지드이다.

[0079] *티아지드 유사 이뇨제*

[0080] 본원에서 사용된 바의, 티아지드 유사 이뇨제는 티아지드 이뇨제와 유사한 생리학적 성질을 갖지만, 티아지드의 화학적 성질을 갖지 않는(즉 벤조티아디아진 핵을 갖지 않는) 술폰아미드 이뇨제이다. 티아지드 유사 이뇨제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 퀴네타존, 클로파미드, 클로르탈리돈, 메프루시드, 클로펜아미드, 메톨라존, 메티크란, 지파미드, 인다파미드, 클로렉솔론, 및 펜퀴존을 포함한다.

[0081] 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 퀴네타존, 클로파미드, 클로르탈리돈, 메프루시드, 클로펜아미드, 메톨라존, 메티크란, 지파미드, 인다파미드, 클로렉솔론, 펜퀴존, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 퀴네타존이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 클로파미드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 클로르탈리돈이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 메프루시드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 클로펜아미드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 메톨라존이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 메티크란이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 지파미드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 인다파미드 또는 이의 수화물이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 인다파미드이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 클로렉솔론이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제는 펜퀴존이다.

[0082] *루프 이뇨제*

[0083] 본원에서 사용된 바의, 루프 이뇨제는 나트륨, 염화물 및 칼륨 재흡수를 억제하기 위해 헨레(Henle)의 두꺼운 상행 루프에서 Na+/K+/2Cl- 공수송체에 작용하는 화합물이다. 루프 이뇨제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 에토졸린, 무졸리민, 오졸리논, 피레타니드, 티에닐산, 및 토라세미드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제는 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 에토졸린, 무졸리민, 오졸리논, 피레타니드, 티에닐산, 토라세미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다.

[0084] *기타 이뇨제*

[0085] 삼투압성 이뇨제는 근위 세뇨관 및 헨레 루프의 하행 각 내에서 물이 유지되도록 하는 화합물이다. 일부 실시양태에서, 삼투압성 이뇨제는 체액 및 혈장 부피를 팽창시키고 신장으로의 혈류를 증가시킨다. 예로는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 만니톨 및 글리세롤을 포함한다.

[0086] *탄산 탈수효소 억제제*

[0087] 본원에서 사용되는 바의 탄산 탈수효소 억제제는 탄산 탈수효소의 억제제인 화합물이다. 일부 실시양태에서, 탄

산 탈수효소 억제제는 나트륨, 칼륨 및 물과 함께 중탄산염의 배설을 증가시켜 알칼리성 뇨의 흐름 증가를 초래한다. 일부 실시양태에서, 탄산 탈수효소 억제제는 근위곡 세뇨관으로부터 간질로의 중탄산염의 수송을 억제하며, 이것은 나트륨 재흡수가 적어져서 뇨 내의 나트륨, 중탄산염 및 물의 손실을 더 크게한다. 이러한 화합물의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아세타졸아미드, 디클로르펜아미드, 및 메타졸아미드를 포함한다.

[0088] *칼륨 보존 이뇨제*

[0089] 칼륨 보존 이뇨제는 세포 내 세포질 수용체 부위에 대해 알도스테론과 경쟁하거나, 또는 나트륨 채널, 구체적으로 상피 나트륨 채널(ENaC: epithelial sodium channel)을 직접 차단하는 화합물이다. 칼륨 보존 이뇨제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아밀로라이드, 스피로노락톤, 에플레레논, 트리암테렌, 포타슘 칸레노에이트를 포함한다.

[0090] 사용이 고려되는 기타 이뇨제는 또한 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 카페인, 테오필린, 테오브로민, 톨밥탄, 코니밥탄, 도파민, 및 파마브롬을 포함한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 이뇨제는 디클로르펜아미드, 아밀로라이드, 파마브롬, 만니톨, 아세타졸아미드, 메타졸아미드, 스피로노락톤, 트리암테렌, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제는 디클로르펜아미드이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제는 아밀로라이드이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제는 파마브롬이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제는 만니톨이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제는 아세타졸아미드이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제는 메타졸아미드이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제는 스피로노락톤이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제는 트리암테렌이다.

[0092] *칼슘 채널 차단제*

[0093] 본원에서 사용된 바의, 칼슘 채널 차단제는 혈관 평활근 세포로의 칼슘 유입을 감소시켜 혈관 확장 활성을 촉진시키는 화합물이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀, 니페디핀, 딜티아젬, 니모디핀, 베라파밀, 이스라디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 니솔디핀, 클레비디핀, 디히드로피리딘, 레르카니디핀, 니트렌디핀, 실니디핀, 만니디핀, 미베프라딜, 베프리딜, 바니디핀, 닐바디핀, 갈로파밀, 리도플라진, 아라니디핀, 도타리진, 디프로테베린, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀, 니페디핀, 딜티아젬, 니모디핀, 베라파밀, 이스라디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 니솔디핀, 클레비디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 베실레이트이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 니페디핀이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 딜티아젬이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 니모디핀이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 베라파밀이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 이스라디핀이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 펠로디핀이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 니카르디핀이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 니솔디핀이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제는 클레비디핀이다.

[0094] *최저 고혈압 치료 용량*

[0095] 본원에서 사용된 바의, 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)은 미국 식품 의약국에서 승인된 고혈압용 단일 제제의 최저 강도 용량을 의미하며 본 출원의 출원일로서 오렌지 북 데이터베이스(http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/)에 의해 "중단된"으로서 표시되지 않은 것이다. 최저 고혈압 치료 용량이 최저 제조 용량과 동일하지 않은 경우에 대해 최저 고혈압 치료 용량은 최저 제조 용량을 포함하지 않는다. 더욱이, 최저 고혈압 치료 용량이 의사가 권장하는 용량과 동일하지 않은 경우에 대해 최저 고혈압 치료 용량은 의사가 권장하는 용량을 포함하지 않는다. 또한, 본원에서 기재된 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제의 최저 고혈압 용량은 이의 유리 염기, 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물을 포함하는 미국 식품 의약국에서 사용하도록 승인된 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제의 형태의 용량을 의미한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45% 내지 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 80%이다.

일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 70% 내지 약 80%이다.

[0097] 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 또는 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 또는 약 71%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 66%이다.

[0098] 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45% 내지 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 70% 내지 약 80%이다.

[0099] 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 또는 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 또는 약 71%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 66%이다.

[0100] 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45% 내지 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약

60%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 70% 내지 약 80%이다.

[0101] 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 또는 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 또는 약 71%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 66%이다.

[0102] 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45% 내지 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 70% 내지 약 80%이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 또는 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 또는 약 71%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 66%이다.

[0104] 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45% 내지 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 루

프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 70% 내지 약 80%이다.

[0105] 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 또는 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 또는 약 71%이다. 일부 실시양태에서, 루프 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 66%이다.

[0106] 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45% 내지 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 70% 내지 약 80%이다.

[0107] 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 또는 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 또는 약 71%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 66%이다.

[0108] 일부 실시양태에서, 하기 화합물에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)과 상응하는 제안된 용량 및 제안된 용량 범위는 하기 표에서 기재된 바와 같다:

표 1

[0109]

제제	최저 고혈압 치료 용량(mg)	제안된 용량 (mg) (% LHTD)	제안된 용량 범위 (mg) (% LHTD)
암로디핀 베실레이트	2.5	1.25(LHTD의 50 %) 또는 1.65(LHTD의 66 %)	1-1.5(LHTD의 40 %-60 %) 또는 1.5-2(LHTD의 60 %-80 %)
클로르탈리돈	25	12.5(LHTD의 50 %) 또는 16.5(LHTD의 66 %)	10-15(LHTD의 40 %-60 %) 또는 15-20(LHTD의 60 %-80 %)
히드로클로로티아지드	12.5	6.25(LHTD의 50 %) 또는 8.25(LHTD의 66 %)	5-7.5(LHTD의 40 %-60 %) 또는 7.5-10(LHTD의 60 %-80 %)
인다파미드	1.25	0.625(LHTD의 50 %) 또는 0.825(LHTD의 66 %)	0.5-0.75(LHTD의 40 %-60 %) 또는 0.75-1.0(LHTD의 60 %-80 %)

[0110]

제제	최저 고혈압 치료 용량(mg)	제안된 용량 (mg) (% LHTD)	제안된 용량 범위 (mg) (% LHTD)
이르베사르탄	75	37.5(LHTD의 50 %) 또는 49.5(LHTD의 66 %)	30-45(LHTD의 40 %-60 %) 또는 45-60(LHTD의 60 %-80 %)
텔미사르탄	20	10(LHTD의 50 %) 또는 13.2(LHTD의 66 %)	8-12(LHTD의 40 %-60 %) 또는 12-16(LHTD의 60 %-80 %)

[0111] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 이르베사르탄; (b) 티아지드 이뇨제로서 히드로클로로티아지드; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 30 mg 내지 약 45 mg이고, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 5 mg 내지 약 7.5 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이다. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 37.5 mg이고, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 6.25 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 텔미사르탄; (b)

티아지드 이뇨제로서 히드로클로로티아지드; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 8 mg 내지 약 12 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 5 mg 내지 약 7.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 10 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 6.25 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg이다.

[0113] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 이르베사르탄; (b) 티아지드 유사 이뇨제로서 인다파미드; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 30 mg 내지 약 45 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.5 mg 내지 약 0.75 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이다. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 37.5 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.625 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg이다.

[0114] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 텔미사르탄; (b) 티아지드 유사 이뇨제로서 인다파미드; (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 8 mg 내지 약 12 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.5 mg 내지 약 0.75 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 10 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.625 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 텔미사르탄; (b) 티아지드 유사 이뇨제로서 클로르탈리돈; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 8 mg 내지 약 12 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 10 mg 내지 약 15 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 10 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 12.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 이르베사르탄; (b) 티아지드 유사 이뇨제로서 클로르탈리돈; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 30 mg 내지 약 45 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 10 mg 내지 약 15 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이다. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 37.5 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 12.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg이다.

[0117] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 이르베사르탄; (b) 티아지드 이뇨제로서 히드로클로로티아지드; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 45 mg 내지 약 60 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 7.5 mg 내지 약 10 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg이다. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 49.5 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 8.25 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 텔미사르탄; (b) 티아지드 이뇨제로서 히드로클로로티아지드; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 12 mg 내지 약 16 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 7.5 mg 내지 약 10 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 13.2 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 8.25 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg이다.

[0119] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 이르베사르탄; (b) 티아지드 유사 이뇨제로서 인다파미드; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 45 mg 내지 약 60 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.75 mg 내지 약 1.0 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg이다. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 49.5 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.825 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg이다.

[0120] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 텔미사르탄; (b) 티아지드 유사 이뇨제로서 인다파미드; (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 12 mg 내지 약 16 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.75 mg 내지 약 1.0 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 13.2 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.825 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg이다.

[0121] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 텔미사르탄; (b)

티아지드 유사 이뇨제로서 클로르탈리돈; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 12 mg 내지 약 16 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 15 mg 내지 약 20 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg이다. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 13.2 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 16.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg이다.

[0122] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 이르베사르탄; (b) 티아지드 유사 이뇨제로서 클로르탈리돈; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 45 mg 내지 약 60 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 15 mg 내지 약 20 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg이다. 일부 실시양태에서, 이르베사르탄의 용량은 약 49.5 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 16.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg이다.

[0123] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄와 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 140%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 110%이다.

[0124] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 145%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 135%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 125%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 115%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 105%이다.

[0125] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 140%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 110%이다.

[0126] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 135%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 125%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 115%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 105%이다.

[0127] 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 101%, 약 102%, 약 103%, 약 104%, 약 105%, 약 106%, 약 107%, 약 108%, 약 109%, 약 110%, 약 111%, 약 112%, 약 113%, 약 114%, 약 115%, 약 116%, 약 117%, 약 118%, 약 119%, 또는 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 101%, 약 102%, 약 103%, 약 104%, 약 105%, 약 106%, 약 107%, 약 108%, 약 109%, 또는 약 110%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 101%, 약 102%, 약 103%, 약 104%, 또는 약 105%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 100%이다.

[0128] 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 140%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 110%이다.

[0129] 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 145%이다. 일부

실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 135%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 125%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 115%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 105%이다.

[0130] 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 140%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 110%이다.

[0131] 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 135%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 125%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 115%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 105%이다.

[0132] 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 101%, 약 102%, 약 103%, 약 104%, 약 105%, 약 106%, 약 107%, 약 108%, 약 109%, 약 110%, 약 111%, 약 112%, 약 113%, 약 114%, 약 115%, 약 116%, 약 117%, 약 118%, 약 119%, 또는 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 101%, 약 102%, 약 103%, 약 104%, 약 105%, 약 106%, 약 107%, 약 108%, 약 109%, 또는 약 110%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 101%, 약 102%, 약 103%, 약 104%, 또는 약 105%이다. 일부 실시양태에서, 티아지드 유사 이뇨제 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 100%이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 140%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 110%이다.

[0134] 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 145%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 135%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 125%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 115%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 85% 내지 약 105%이다.

[0135] 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 140%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 110%이다.

[0136] 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 135%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 125%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 115%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95% 내지 약 105%이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 101%, 약 102%, 약 103%, 약 104%, 약 105%, 약 106%, 약 107%, 약 108%, 약 109%, 약 110%, 약 111%, 약 112%, 약 113%, 약 114%, 약 115%, 약 116%, 약 117%, 약 118%, 약 119%, 또는 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 101%, 약 102%, 약 103%, 약 104%, 약 105%, 약 106%, 약 107%, 약 108%, 약 109%, 또는 약 110%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단

제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 100%, 약 101%, 약 102%, 약 103%, 약 104%, 또는 약 105%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 100%이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 하기 화합물에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD) 및 상응하는 제안된 용량 및 제안된 용량 범위는 하기 표에서 기재된 바와 같다:

표 2

제제	최저 고혈압 치료 용량(mg)	제안된 용량 (mg) (% LHTD)	제안된 용량 범위 (mg) (% LHTD)
암로디핀 베실레이트	2.5	2.5(LHTD의 100 %) 또는 5(LHTD의 200 %)	2-3.75(LHTD의 80 %-150 %): 2-3(LHTD의 80 %-120 %); 2.25-2.75(LHTD의 90 %-110 %); 또는 3.75-6.25(LHTD의 150 %-250 %)
클로르탈리돈	25	25(LHTD의 100 %) 또는 50(LHTD의 200 %)	20-37.5(LHTD의 80 %-150 %): 20-30(LHTD의 80 %-120 %); 22.5-27.5(LHTD의 90 %-110 %); 또는 37.5-62.5(LHTD의 150 %-250 %)
히드로클로로티아지드	12.5	12.5(LHTD의 100 %) 또는 25(LHTD의 200 %)	10-18.75(LHTD의 80 %-150 %): 10-15(LHTD의 80 %-120 %); 11.25-13.75(LHTD의 90 %-110 %); 또는 18.75-31.25(LHTD의 150 %-250 %)
인다파미드	1.25	1.25(LHTD의 100 %) 또는 2.5(LHTD의 200 %)	1-1.875(LHTD의 80 %-150 %); 1-1.5(LHTD의 80 %-120 %); 1.125-1.375(LHTD의 90 %-110 %); 또는

[0139]

제제	최저 고혈압 치료 용량(mg)	제안된 용량 (mg) (% LHTD)	제안된 용량 범위 (mg) (% LHTD)
			1.875-3.125(LHTD의 150 %-250 %)
이르베사르탄	75	75(LHTD의 100 %) 또는 150(LHTD의 200 %)	60-112.5(LHTD의 80 %-150 %); 60-90(LHTD의 80 %-120 %); 67.5-82.5(LHTD의 90 %-110 %); 또는 112.5-187.5(LHTD의 150 %-250 %)
텔미사르탄	20	20(LHTD의 100 %) 또는 40(LHTD의 200 %)	16-30(LHTD의 80 %-150 %); 16-24(LHTD의 80 %-120 %); 18-22(LHTD의 90 %-110 %); 또는 30-50(LHTD의 150 %-250 %)

[0140]

[0141] 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 어느 하나의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 하나의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 어느 하나의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은

칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체된다.

[0142] 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 2종의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 2종의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 2종의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체된다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체된다.

[0143] 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량, 이뇨제(예컨대, 티아지드 이뇨제 또는 티아지드 유사 이뇨제), 및 칼슘 채널 차단제는 각기 독립적으로 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제는 각기 독립적으로 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제의 용량은 각기 독립적으로 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 90% 내지 약 110%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 90% 내지 약 110%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 90% 내지 약

110%이다. 일부 실시양태에서, 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 90% 내지 약 110%이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%이다.

[0144] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 텔미사르탄; (b) 티아지드 유사 이뇨제로서 인다파미드; (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 16 mg 내지 약 30 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.875 mg 이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2 mg 내지 약 3.75 mg이다.

[0145] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 16 mg 내지 약 24 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2 mg 내지 약 3 mg이다.

[0146] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 18 mg 내지 약 22 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 1.125 mg 내지 약 1.375 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2.25 mg 내지 약 2.75 mg이다.

[0147] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 20 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 1.25 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2.5 mg이다.

[0148] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 하기를 포함한다: (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제으로서 텔미사르탄; (b) 티아지드 유사 이뇨제로서 클로르탈리돈; 및 (c) 칼슘 채널 차단제로서 암로디핀 베실레이트. 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 16 mg 내지 약 30 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 20 mg 내지 약 37.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2 mg 내지 약 3.75 mg이다.

[0149] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 16 mg 내지 약 24 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 20 mg 내지 약 30 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2 mg 내지 약 3 mg이다.

[0150] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 18 mg 내지 약 22 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 22.5 mg 내지 약 27.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2.25 mg 내지 약 2.75 mg이다.

[0151] 일부 실시양태에서, 텔미사르탄의 용량은 약 20 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 25 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2.5 mg이다.

[0152] *제제*

[0154] *일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제는 하나의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제는 각기 별개의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 2종은 하나의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 및 이뇨제는 하나의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 칼슘 채널 차단제는 하나의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, 이뇨제 및 칼슘 채널 차단제는 하나의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제는 하나의 제제에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 환제, 정제, 또는 캡슐의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 환제의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 캡슐의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 경구 투여에 적합하다.

[0155] 어떠한 경우에도 가장 적합한 투여 형태가 치료되는 상태의 정도 및 중증도와 사용되는 특정 화합물의 성질에 의존할 것이지만, 기타 적합한 제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 직장, 국소, 협측, 비 경구(예컨대, 피하, 근육 내, 피 내, 또는 정맥 내) 직장, 질, 또는 에어로졸 투여에 적합한 제제이다. 예를 들어, 개시된 조성물은 단위 용량으로 제제화 될 수 있다.

[0156] 예시적인 약학적 조성물은 예를 들어, 고체, 반고체 또는 액체 형태의 약학적 제제의 형태로 사용될 수 있으며, 이는 외용, 장 내, 또는 비 경구 적용에 적합한 유기 또는 무기 캐리어 또는 부형제와 혼합된, 활성 성분으로서의 하나 이상의 개시된 화합물을 포함한다. 활성 성분은 예를 들어, 정제, 펠렛, 캡슐, 좌약, 용액, 에멀션, 현탁액, 및 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태를 위한 통상의 비독성 약학적으로 허용 가능한 캐리어와 배합될 수 있다. 활성 목적 화합물은 질환의 과정 또는 상태에 원하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 약학적 조성물

에 포함된다.

[0157] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분은 약학적 캐리어, 예컨대, 옥수수 전분, 락토오스, 수크로오스, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘 또는 고무와 같은 통상의 정제 성분, 및 기타 약학적 희석제, 예컨대, 물과 혼합되어, 개시된 화합물 또는 비독성의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 균일 혼합물을 함유하는 고체 예비제제 조성물을 형성할 수 있다. 균일한 것으로서 이들 예비제제화 조성물을 언급할 때, 이것은 활성 성분이 조성물 전체에 고르게 분산되어 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 단위 제형으로 조성물이 용이하게 세분될 수 있음을 의미한다.

[0158] 경구 투여용 고체 제형(캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 본 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 캐리어, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 인산이칼슘, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; (2) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산 나트륨과 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용액 지연제; (6) 사차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 예를 들어, 아세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이의 혼합물과 같은 윤활제; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당(milk sugar)뿐만 아니라 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수있다.

[0159] 정제는 압축 또는 성형에 의해 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 제조 될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕괴제(예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스), 계면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤 처리된 본 조성물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐(예컨대 과캡슐화) 내에서 정제를 캡슐화함으로써 제조된다. 정제, 및 다른 고체 제형, 예컨대 당의정, 캡슐, 환제 및 과립은 임의로 채점될 수 있거나 또는 장용성 코팅 및 약학 제제 분야에서 공지된 기타 코팅과 같은 코팅 및 쉘을 사용하여 제조된다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본원에서 기재된 약학적 조성물의 안지오텐신 II 수용체 차단제는 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE 억제제)로 대체될 수 있다. 적합한 안지오텐신 전환 효소 억제제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 트란돌라프릴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 90% 내지 약 110%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 100%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45% 내지 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50% 내지 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60% 내지 약 70%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 70% 내지 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신

전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 또는 약 55%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 또는 약 71%이다. 일부 실시양태에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 66%이다.

[0161] *치료 방법*

[0162] 본원에서 기재된 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 고혈압 치료용으로 유용하다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 140 mmHg 미만의 수축기 혈압(SBP)을 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 135 mmHg 미만의 수축기 혈압(SBP)을 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 10 mmHg 이상의 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 10 mmHg 내지 약 20 mmHg의 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 10 mmHg 내지 약 30 mmHg의 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 10 mmHg, 약 11 mmHg, 약 12 mmHg, 약 13 mmHg, 약 14 mmHg, 약 15 mmHg, 약 16 mmHg, 약 17 mmHg, 약 18 mmHg, 약 19 mmHg, 또는 약 20 mmHg의 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 10 mmHg, 약 11 mmHg, 약 12 mmHg, 약 13 mmHg, 약 14 mmHg, 약 15 mmHg, 약 16 mmHg, 약 17 mmHg, 약 18 mmHg, 약 19 mmHg, 약 20 mmHg, 약 21 mmHg, 약 22 mmHg, 약 23 mmHg, 약 24 mmHg, 약 25 mmHg, 약 26 mmHg, 약 27 mmHg, 약 28 mmHg, 약 29 mmHg, 또는 약 30 mmHg의 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 90 mmHg 미만의 확장기 혈압(DBP)을 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 85 mmHg 미만의 확장기 혈압(DBP)을 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 5 mmHg 이상의 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 5 mmHg 내지 약 10 mmHg의 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 5 mmHg 내지 약 15 mmHg의 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 5 mmHg, 약 6 mmHg, 약 7 mmHg, 약 8 mmHg, 약 9 mmHg, 또는 약 10 mmHg의 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약 5 mmHg, 약 6 mmHg, 약 7 mmHg, 약 8 mmHg, 약 9 mmHg, 약 10 mmHg, 약 11 mmHg, 약 12 mmHg, 약 13 mmHg, 약 14 mmHg, 또는 약 15 mmHg의 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 어느 하나의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 이뇨제의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 칼슘 채널 차단제의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 어느 하나의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 이뇨제의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 칼슘 채널 차단제의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 하나의 완전 최저 고혈압 치료 용량을 사용한 치료와 비교할 때, 치료는 장기간 내성을 더 높이고 부작용의 위험 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제의 완전 최저 고혈압 치료 용량을 사용한 치료와 비교할 때, 치료는 장기간 내성을 더 높이고 부작용의 위험 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 내의 이뇨제의 완전 최저 고혈압 치료 용량을 사용한 치료와 비교할 때, 치료는 장기간 내성을 더 높이고 부작용의 위험 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 내의 칼슘 채널 차단제의 완전 최저 고혈압 치료 용량을 사용한 치료와 비교할 때, 치료는 장기간 내성을 더 높이고 부작용의

위험 감소를 초래한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 2종의 조합으로 수득된 감소보다 더 크거나 동등한 수축기 혈압(SBP) 감소를 초래하며, 여기에서 각각의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제의 용량은 약 50%의 최저 고혈압 치료 용량이다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 2종의 조합으로 수득된 감소보다 더 크거나 동등한 확장기 혈압(DBP) 감소를 초래하며, 여기에서 각각의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제의 용량은 약 50%의 최저 고혈압 치료 용량이다. 일부 실시양태에서, 치료는 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 2종의 조합을 사용한 치료와 비교할 때 장기간 내성을 더 높이고 부작용의 위험 감소를 초래하며, 여기에서 각각의 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제의 용량은 최저 고혈압 치료 용량의 약 50%이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 치료는 고혈압의 초기 또는 제1선 치료이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 전에 매우 경미한 혈압의 상승을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 전에 임의의 사전 고혈압 요법을 받지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 전에 매우 경미한 혈압의 상승을 가지며 치료 전에 임의의 사전의 고혈압 요법을 받지 않는다.

[0168] 일부 실시양태에서 본원에서 개시된 약학적 조성물 내의 안지오텐신 II 수용체 차단제의 사용은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 유의한 혈압 감소, 경미한 혈압 상승이 있는 대상체 중에서 유의한 혈압 감소, 더 큰 장기간 내성, 및 부작용의 위험 감소를 포함하는 유익한 치료 효과를 제공한다는 것을 본 개시에서 알아내었다. 일부 실시양태에서 본원에서 개시된 약학적 조성물 내의 지질 조절제, 혈소판 기능 변화제, 혈청 호모시스테인 저하제, 또는 이의 조합의 배제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 유의한 혈압 감소, 경미한 혈압 상승이 있는 대상체 중에서 유의한 혈압 감소, 더 큰 장기간 내성, 및 부작용의 위험 감소를 포함하는 유익한 치료 효과를 제공한다는 것을 본 개시에서 알아내었다.

[0169] 또한 일부 실시양태에서, 각각의 성분이 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 80%로 있는 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제를 포함하는 본원에서 기재된 트리플 조합은 각각의 성분이 최저 고혈압 치료 용량의 100%로 있는 안지오텐신 II 수용체 차단제(예컨대 로사르탄), 이뇨제(예컨대 히드로클로로티아지드), 및 칼슘 채널 차단제(암로디핀 베실레이트)를 포함하는 트리플 조합보다 유의하게 더 큰 혈압(예컨대 수축기 혈압, 확장기 혈압, 또는 이들 모두) 감소를 제공한다는 것을 알아내었다. 일부 실시양태에서, 각각의 성분이 최저 고혈압 치료 용량의 약 40% 내지 약 60%로 있는 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제를 포함하는 본원에서 기재된 트리플 조합은 각각의 성분이 최저 고혈압 치료 용량의 100%로 있는 안지오텐신 II 수용체 차단제(예컨대 로사르탄), 이뇨제(예컨대 히드로클로로티아지드), 및 칼슘 채널 차단제(암로디핀 베실레이트)를 포함하는 트리플 조합보다 유의하게 더 큰 혈압(예컨대 수축기 혈압, 확장기 혈압, 또는 이들 모두) 감소를 제공한다.

[0170] 또한 일부 실시양태에서, 각각의 성분이 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 150%로 있는 텔미사르탄, 티아지드 유사 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제를 포함하는 본원에서 기재된 트리플 조합은 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 로사르탄, 티아지드 이뇨제(예컨대 히드로클로로티아지드), 및 칼슘 채널 차단제(암로디핀 베실레이트)를 포함하는 트리플 조합보다 유의하게 더 큰 혈압(예컨대 수축기 혈압, 확장기 혈압, 또는 이들 모두) 감소를 제공한다는 것을 본원에서 알아내었다. 일부 실시양태에서, 각각의 성분이 최저 고혈압 치료 용량의 약 80% 내지 약 120%로 있는 텔미사르탄, 티아지드 유사 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제를 포함하는 본원에서 기재된 트리플 조합은 안지오텐신 II 수용체 차단제로서 로사르탄, 티아지드 이뇨제(예컨대 히드로클로로티아지드), 및 칼슘 채널 차단제(암로디핀 베실레이트)를 포함하는 트리플 조합보다 유의하게 더 큰 혈압(예컨대 수축기 혈압, 확장기 혈압, 또는 이들 모두) 감소를 제공한다.

[0171] **실시예**

[0172] **실시예 1: 항 고혈압 약물의 조합을 복용하는 자연발증 고혈압 랫트에서의 심혈관 측정**

[0173] *요약*

[0174] 본 연구의 목적은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 및 이뇨제(티아지드 이뇨제 또는 티아지드 유사 이뇨제)의 3가지 상이한 조합의 혈압에 대한 비교 효과를 평가하는 것이었다. 주요 목적은 동일한 부류의 상이한 약물을 이용한 조합의 효과의 차이, 및 매우 낮은 용량을 포함하는 상이한 용량으로 동일한 약물을 이용

한 조합 간의 차이가 있는 지의 여부를 평가하는 것이었다(즉, 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 50% 용량과 같은, 승인 및 제조된 최저 용량 미만의 용량).

[0175] 연구된 구체적인 조합은 하기이었다:

[0176] · 조합 1: 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 및 인다파미드, 모두 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 50% 또는 FDA 권장 일반 유지 용량의 1/4(텔미사르탄 10 mg, 암로디핀 베실레이트 1.25 mg, 및 인다파미드 0.625 mg에 상응함);

[0177] · 조합 2: 텔미사르탄, 암로디핀, 및 인다파미드, 모두 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 100% 또는 FDA 권장 일반 유지 용량의 1/2(텔미사르탄 20 mg, 암로디핀 베실레이트 2.5 mg, 및 인다파미드 1.25 mg에 상응함); 및

[0178] · 조합 3: 로사르탄, 암로디핀 베실레이트, 및 히드로클로로티아지드, 모두 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 100% 또는 FDA 권장 일반 유지 용량의 1/2(로사르탄 25 mg, 암로디핀 베실레이트 2.5 mg, 및 히드로클로로티아지드 12.5 mg에 상응함).

[0179] 이 연구는 고혈압 연구에서 가장 일반적으로 사용된 동물 모델인 자연발증 고혈압 랫트(SHR)에서 수행하였다(하기 문헌 참조: Pinto YM, Paul M, Ganten D. "Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering". *Cardiovascular Research*. 39 (1): 77-88.). 약물 용량은 표준 상대성장 스케일링 방법(allometric scaling method)과 6종의 항고혈압제 각각에 대한 C_{max} 및 AUC에 대한 발표된 문헌으로부터의 데이터를 사용하여 계산되었다. 각 동물은 라틴 정방 설계(Latin square design)로 모든 약물 조합의 단일 용량에 노출시켰다.

[0180] *방법*

[0181] 하기 연구를 위해 비히클로서 하기를 사용하였다: pH 8+/- 0.2에서 25 mM 인산 완충액 중의 0.5% 메틸셀룰로오스(w/v) 및 0.25% 폴리소르베이트 80(v/v).

[0182] 하기 동물을 연구에 사용하였다: 자연발증 고혈압 랫트(스트레인: SHR/NCrl). 랫트는 뉴욕주 킹스턴 소재의 찰스 리버 래보래토리즈, 인코포레이티드(Charles River Laboratories, Inc.)에서 입수하였다. 투약 시작시 나이는 대략 12주이었다. 13마리의 수컷 랫트를 순응에 사용하였다. 8마리의 수컷 랫트를 연구에 사용하였다. 동물은 케이지 카드와 타투로 식별하였다.

[0183] 원격측정 이식: 혈압 및 심박수 데이터를 수집하기 위해 동물에게 데이터 과학 국제 트랜스미터(Data Science International transmitter)(HD-S10)를 이식하였다. 동물에게 수술 후 적어도 10일까지 용량 제제를 투여하지 않았다.

[0184] 수용: 동물은 물병을 갖춘 단단한 바닥 케이지에 개별적으로 수용하였다.

[0185] 규정식: Teklad Global Diet - 설치류(Rodent) 2014(Envigo RMS, Inc.)는 달리 명시되지 않는 한 자유 식으로 제공하였다. 일부 경우에, 동물은 건강 상태로 표시되는 경우 이러한 규정식의 식사 형태로 먹이가 공급되었다.

[0186] 물: 그린필드 도시의 물을 자유 식으로 제공하였다.

[0187] 오염물: 알려진 오염물이 이 연구를 방해할 수 있는 레벨로 규정식, 물 또는 침구(해당되는 경우)에 존재하지 않았다.

[0188] 환경: 동물 방의 환경 제어는 하기의 실내 조건을 유지하도록 설정되었다: 20 내지 26℃의 온도 범위, 30 내지 70%의 상대 습도, 및 12시간 명/12시간 암 주기.

[0189] 순응(투여 전 단계): 순응 단계는 최대 1주 동안이었다.

[0190] 환경 및 규정식 강화: 동물에게 다양한 케이지 강화 장치 및 규정식 강화(분석을 필요로하지 않는다)를 제공하였다.

[0191] 무작위화: 동물은 투여 전 단계 평균 동맥압 값을 근거로 임의로 선택하였다.

[0192] 하기 표는 연구에 사용된 랫트의 군 지정을 나타낸다:

표 3

군	수컷 랫트의 수	1일차	8일차	15일차	22일차
1	1	조합 1	비히클	조합 3	조합 2
2	1	조합 2	조합 3	비히클	조합 1
3	1	조합 3	조합 1	조합 2	비히클
4	1	비히클	조합 2	조합 1	조합 3
5	1	비히클	조합 3	조합 2	조합 1
6	1	조합 3	조합 1	비히클	조합 2
7	1	조합 2	비히클	조합 1	조합 3
8	1	조합 1	조합 2	조합 3	비히클

[0193]

[0194] 하기 표는 연구에서 투여된 용량 레벨을 나타낸다:

표 4

시험 항목		용량 레벨	용량 농도	용량 부피
		(mg/kg/day)	(mg/mL)	(mL/kg)
조합 1	텔미사르탄	0.17	0.017	10
	암로디핀 베실레이트	0.22	0.022	
	인다파미드	0.08	0.008	
조합 2	텔미사르탄	0.34	0.034	10
	암로디핀 베실레이트	0.44	0.044	
	인다파미드	0.16	0.016	
조합 3	암로디핀 베실레이트	0.44	0.044	10
	로사르탄 칼륨	0.31	0.031	
	히드로클로로티아지드	1.74	0.174	
비히클	인산 완충액 중의 0.5% 메틸셀룰로오스 (w/v), 0.25% 폴리소르베이트80 (v/v),pH 8 +/- 0.2	0	0	10

[0195]

[0196] 투약 절차: 조합 1, 2 및 3에 대하여, 각각의 시험 조합 제제는 매일 투약시에 새롭게 준비하였다. 비히클의 일부(대략 80%)를 시험 조합 제제에 첨가하고 제제가 균일해질 때까지 혼합하였다. 균일한 현탁액 또는 용액이 수득 되지 않았다면, 1N NaOH 및/또는 1N HCl을 첨가하여 pH 9 +0.2로 조정하였다. 비히클의 나머지를 첨가하고 교반 바를 사용하여 혼합하였다. 시험 조합 제제를 실온에서 연속해서 교반하고 투약 전 30분과 투약 동안 광으로부터 보호하였다. 시험 조합 제제를 2 내지 8℃를 유지하도록 설정된 냉장고에서 교반하면서 광으로부터 보호하여 저장하였다.

[0197] 투약 절차: 투약 전 취급을 위해, 시험 조합 제제를 투약하기 전 적어도 30분 동안 대략 실온으로 평형이 되도록 하였다. 동물에게 10 mL/kg의 부피로 투약하였고, 실제 용량 부피는 가장 최근의 체중을 기준으로 하였다. 경구 위관 영양법을 사용하여 용량을 투여하였다. 용량 간격은 1일, 8일, 15일 및 22일에 1일 1회였다. 용량 투여 후, 남은 시험 조합 제제를 표준 조작 절차에 따라 처리하였다.

[0198] 원격측정 수집: 사전 승인없이 원격 측정 데이터 수집 직전 및 동안 동물을 교란 또는 작동시키지 않았다. 이러

한 교란은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 케이지 변경, 침구 변경, 청소, 위생 또는 심혈관 원격측정 데이터의 수집에 중요한 자연의 조용한 환경을 교란할 수 있는 것을 포함한다.

[0199] 동물 관찰: 각각의 랫트는 아침에 매일 1회 관찰하였다. 모든 비정상적인 소견이 기록되었다. 랫트의 사망률, 이상, 및 통증 또는 고통의 징후를 관찰하였다. 예정 외의 관찰 기간 동안 관찰된 임의의 이상 소견도 또한 기록하였다.

[0200] 체중: 체중은 투약 전 단계 동안 및 각각의 예정된 투약 전에 적어도 1회 얻어졌다. 적절한 경우 동물 건강을 모니터링하기 위해 추가 체중을 기록하였다. 동물에 트랜스미터를 장착하였다: 대표적인 트랜스미터 및 리드는 용량 계산 목적을 위해 체중을 수집하기 전에 저울을 측정하기 위해 사용하였다.

[0201] 원격측정 데이터 수집: 동맥압 원 신호는 500Hz의 샘플링 속도로 디지털화되었다. 투약 전 및 투약 단계에서 유도된 파라미터는 동일하였다. 투약 전 데이터 수집을 위해, 모든 이식된 원격측정 장치는 신호의 일관성을 체크하고 원격 측정 신호가 분석에 받아들일 수 있는지 확인하였다. 신호 체크는 연구를 위해 고려된 각각의 랫트로부터 취한 적어도 하나의 원격측정 기록으로 구성되었다. 원격측정 데이터는 대략 24시간 동안 계속해서 기록되었다. 원격측정 데이터는 랫트가 연구에 적격인지를 결정하기 위해 검토되었다. 데이터는 연구 기록으로 유지되었고 무작위 동물 선택을 지원하는 공칭 24시간 평균 동맥압의 평균을 계산하기 위해 사용되었다. 투약 단계 데이터 수집을 위해, 투약 전 적어도 90분부터 시작하여 투약 후 대략 48시간까지 투약 단계 동안 계속 원격측정 데이터를 수집하였다.

[0202] 공칭 투약 시간: 원격측정 수집 시점은 모든 동물에 대해 단일 공칭 투약 시간을 기준으로 하였다. 투약 단계의 일별 공칭 투약 시간은 해당 계산에 있는 모든 동물에 대해 각각의 컴퓨터에 기록된 그날에 투약된 동물의 전반기 투약 종료이다.

[0203] 원격측정 데이터 평가: 심박수(beats/min), 수축기압(mmHg), 확장기압(mmHg), 평균 동맥압(mmHg), 및 동맥 맥박압(arterial pulse pressure)(mmHg)을 포함하는 원격측정 파라미터를 분석 및 보고하였다. 투약 단계 동안 폰마(Ponemah)에 의해 생성된 원격측정 데이터를 1분 샘플에서 분석하였다. 데이터는 평균 15분 동안 처리되었으며 데이터 검토를 위해 제공되었다. 15분 평균 데이터는 하기의 분석 기간으로 비닝하여 더 평균화하였다:

[0204] · 기간 1: 투약 후 0.5 내지 2시간;

[0205] · 기간 2: 투약 후 2 내지 4시간;

[0206] · 기간 3: 투약 후 4-8시간;

[0207] · 기간 4: 투약 후 8-12시간;

[0208] · 기간 5: 투약 후 12-20시간;

[0209] · 기간 6: 투약 후 20-32시간(제2 명 주기); 및

[0210] · 기간 7: 투약 후 32 내지 44시간(제2 암 주기).

[0211] *분석*

[0212] 이식된 원격측정 장치를 사용하여 44시간에 걸쳐 혈압을 측정하였다. 일차 결과는 수축기 혈압이었다.

[0213] 통계 분석은 불균일한 측정 타이밍을 반영하기 위해 가중치와 함께 모든 이용가능한 데이터 포인트를 사용하여 수행하였다. 치료 효과의 추정치는 시간이 지남에 따른 개인 내에서의 반복 측정을 설명하기 위해 직접 제품 자기회귀 상관 구조를 갖는 혼합 모델(SAS 9.4, SAS Institute, 노스캐롤라이나주 캐리 소재)을 사용한 치료 간의 추정된 차이를 사용하여 계산되었다.

[0214] *결과*

[0215] 8마리의 동물로 연구를 시작하였다; 그러나 원격측정 트랜스미터는 1마리의 동물에서 실패하였다. 그 결과, 7마리의 동물로부터 완전한 데이터를 입수하였다.

[0216] 하기 표는 치료 간의 수축기 BP(mmHg)의 차이를 나타낸다:

표 5

비교	레벨	추정치 (95 % CI)	P 값
치료 간의 전체적인 차이			0.0004
수축기 BP (95 % CI)	대조	177.4 (174.4 - 180.3)	--
	조합 1	172.1 (169.3 - 174.9)	--
	조합 2	169.0 (166.1 - 171.9)	--
	조합 3	175.4 (172.5 - 178.3)	--
치료 비교	대조 대 조합 1	-5.3 (-8.7 - 1.8)	0.0048
	대조 대 조합 2	-8.4 (-11.5 - 5.2)	<.0001
	대조 대 조합 3	-2.0 (-5.6 - 1.7)	0.2663
	조합 1 대 조합 2	-3.1 (-6.5 - 0.3)	0.0720
	조합 1 대 조합 3	3.3 (0.3 - 6.3)	0.0342
	조합 2 대 조합 3	6.4 (3.0 - 9.8)	0.0009

[0217]

[0218] **도 1**은 치료 기간에 걸친 평균 수축기 혈압(mmHg)을 나타낸다. **도 2**는 치료 기간에 걸친 평균 확장기 혈압(mmHg)을 나타낸다. **도 3**은 치료 기간에 걸친 평균 심박수를 나타낸다.

[0219] 이러한 비 제한적인 예에서, 결과는 조합 1이 조합 3보다 수축기 혈압을 유의하게 더 크게 감소시켰고, 조합 2는 조합 3 또는 1보다 수축기 혈압을 유의하게 더 크게 감소시켰음을 입증하였다. 이들 차이는 44시간의 전체 관찰 기간 동안 지속되었다. 결과는 조합 1 및 조합 2 모두는 조합 3보다 수축기 혈압을 유의하게 더 크기 감소시켰음을 입증하였다. 이들 차이는 44시간의 전체 관찰 기간 동안 지속되었다. DPB 감소에서 3가지 조합 간에 유사한 차이가 있었고, 심박수에서 조합 간의 차이는 없었다.

[0220] 이러한 비제한적인 예에서, 이들 결과는 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 인다파미드 조합 및 로사르탄, 암로디핀 베실레이트, 히드로클로로티아지드 조합간의 예상치 못한 차이를 입증하는 것이다. 구체적으로, 동등하거나 더 낮은 용량의 텔미사르탄, 암로디핀 베실레이트, 및 인다파미드 조합은 로사르탄, 암로디핀 베실레이트, 및 히드로클로로티아지드의 조합보다 유의하게 더 큰 혈압 감소를 생성하였다. 암로디핀 베실레이트 용량이 조합 2 및 3에서 동일하였으므로, 결과는 암로디핀 베실레이트와 병행하여 제공될 때 특정 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 특정 이뇨제(예컨대 티아지드 이뇨제 대 티아지드 유사 이뇨제)의 효과에서 이전에 알려지지 않은 차이를 입증한다.

[0221] **실시예 2: 고혈압 치료를 위한 트리플 조합 조성물 요법**

[0222] *방법*

[0223] 이 연구는 무작위, 플라세보 대조, 이중 맹검 교차 시험이다. 연구는 세 단계로 나뉜다. 첫 번째 단계 동안(4주) 참가자는 무작위(1:1)로 트리플 조합 조성물 요법 또는 플라세보를 받는다. 이어서 2주 워시아웃(플라세보)이 이어지고 참가자는 반대쪽 아암으로 교차하여 4주 동안 다른 치료를 받는다. 참가자는 호주 서부 시드니의 지역사회 일반 관행을 통해 주로 지역사회에서 모집한다.

[0224] *참가자*

[0225] 참가자는 하기의 포함 기준을 충족하는 경우 자격이 된다: 1) 18세 이상의 성인, 2) 개별 날짜에서 2회 판독시 오피스 SBP>140mmHg 및/또는 DBP> 90 mmHg; 플러스 베이스라인 활동 SBP > 135 및/또는 DBP >85; 3) 고혈압에 대한 의학적 치료는 없다. 배제 기준은 하기를 포함한다: 트리플 조합 조성물에서 하나 이상의 성분 약물에 대한 명확한 금기가 없음; 담당 임상의는 현재 요법의 변화가 환자를 위태롭게 할 수 있다고 생각함; 중증 또는 가속 고혈압; 임신; 사전 동의를 제공할 수 없음; 및 3개월 미만의 예상 수명을 갖는 의학적 질병.

[0226] *개입*

[0227] 이들 연구를 위해, 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 50%에서 각 성분과의 트리플 조합 또는 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 100%에서 각 성분과의 트리플 조합이 시험될 것이다.

[0228] 연구가 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 50%에서 각 성분과의 트리플 조합을 시험하는 경우, 시험 조성물은 하기와 같다. 트리플 조합 조성물은 지정된 양으로 3종의 하기 성분을 함유하는 단일 캡슐화된 환제이다: 텔미사르탄 10 mg, 암로디핀 베실레이트 1.25 mg, 및 인다파미드 0.625 mg. 플라세보 캡슐은 동일한 것으로 출연되며, 트리플 조합 조성물에서와 유사한 중량의 플라세보 정제를 함유한다.

[0229] 연구가 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 100%에서 각 성분과의 트리플 조합을 시험하는 경우, 시험 조성물은 하기와 같다. 트리플 조합 조성물은 지정된 양으로 3종의 하기 성분을 함유하는 단일 캡슐화된 환제이다: 텔미사르탄 20 mg, 암로디핀 베실레이트 2.5 mg, 및 인다파미드 1.25 mg. 플라세보 캡슐은 동일한 것으로 출연되며, 트리플 조합 조성물에서와 유사한 중량의 플라세보 정제를 함유한다.

[0230] 참가자는 시험 전체에 걸쳐 단일 환제, 트리플 조합 조성물 또는 플라세보를 투여받는다. 환자는 매일 동일한 시간에 정제를 복용하도록 지시받으며 아침에 복용하도록 권장되지만, 하루 중 시간(아침 또는 저녁)은 환자의 취향이다.

[0231] 모든 시험 약은 TGA-cGMP(Therapeutic Goods Australia-certificate of Good Manufacturing Practice) 인가 제조 시설에서 제조한다. 적절한 경우, 저 강도 용량은 파쇄 없이 환제 분할 장치를 사용하여 절반 강도 용량을 절반으로 얻고, 절반 용량의 정확성을 보장하기 위해 칭량한다. 낮은 강도의 용량은 젤라틴 캡슐(DBCaps-Capsugel)를 사용하여 캡슐화한다. 캡슐은 서늘하고 건조한 곳에 보관하고 분배될 때까지 온도 로거를 사용하여 모니터링 한다.

[0232] 치료 할당은 연구 직원 및 참가자 모두에게 맹검 상태이다. 연구 약물 이외에도 모든 참가자에게는 고혈압 관리 지침에서 권장하는 더 건강한 라이프 스타일 옵션에 대한 교육이 제공됩니다.

[0233] *무작위화(Randomization)*

[0234] 컴퓨터 지원의 무작위화 순서는 통계학자에 의해 생성되고 약제 포장 회사에 공급된다. 연구 조교, 채용팀, 조사관은 이 순서에 대해 맹검 상태이다. 각각의 환자, 즉 할당된 무작위화 번호를 위해, 환제는 연구의 3단계에 해당하는 3개의 어린이에게 안전한 팩으로 포장된다. 모든 팩은 외관이 동일하여 환자와 연구원의 맹검을 확실하게 한다. 후속하여 약물 팩은 체계적인 순서로 처방한다.

[0235] *결과 및 데이터 수집*

[0236] 일차 결과는 활동 혈압 모니터링(ABP)을 사용하여 4주에서 평균 24시간 수축기 혈압의 감소이다. 이차 결과는 하기를 포함한다:

[0237] a. 4주에서 평균 24 시간 확장기 혈압 감소, 및 주간 및 야간의 SBP 및 DBP의 감소

[0238] b. 표준화된 자동 혈압 커프에 의해 측정되는 바의 오피스 SBP 및 DBP의 감소

[0239] c. <135/85 mmHg 24 시간 BP와 <140/90 mmHg 오피스 BP로 정의되는, 4주에서 혈압 제어 비율

[0240] d. 실험실 파라미터에 의한 유해 사례 및 사전 지정된 유해 사례: 베이스라인 레벨이 상승한 것으로 알려진 경

우, 정상 또는 배증의 3x 상한 초과의 트랜스아미나아제(ALT/AST) 상승; 혈청 크레아티닌으로부터 추정된 바와 같이 추정된 사구체 여과율이 > 20%로 감소; 나트륨, 칼륨 및 요산 레벨

[0241] e. 수용성(acceptability) 및 내성의 평가

[0242] 환자는 24시간 ABP 모니터링을 4회-베이스라인(연구 외 약물), 4주(단계 1 약물), 6주(플라세보) 및 10주(단계 3 약물) 할것이다. 불편을 최소화하기 위해 환자는 실험실로 ABP를 의뢰한다. ABP 유닛은 제조업자의 사양에 따라 실험실에서 정기적으로 보정된다. 변동성을 최소화하기 위해, 동일한 브랜드 장치를 사용하여 동일한 수집 센터에서 후속 판독을 반복한다. 참가자는 여행 및 주차 비용을 충당하도록 명목 금액을 보상받는다. 연구 약물 및 연구 논문은 참가자에게 무료로 제공한다. 오피스 BP는 OMRON T9P(HEM-759-C1)를 사용하여 각각의 방문시에 3회 기록된다. 두 번째 및 세 번째 판독 값은 연구 분석을 위해 평균화된다. 또한, 4주 및 10주에 환자는 생화학적 부작용을 평가하기 위해 혈액 검사를 받을 것이고, 임상 부작용에 대한 설문 조사를 실시하며, 순응도는 자가 보고 및 환제 수에 의해 평가한다. 환자는 이 설문 조사를 작성할 때 이들의 치료 할당에 대해 맹검 상태로 남아 있을 것이다.

[0243] 약물 수용성 및 내성은 또한 연구의 종료시에 평가한다. 모든 유해 사례를 기록한다. 또한, 혈압 저하 약물과 관련된 가능한 임상적 유해 사례: 현기증, 흐린 시력, 실신/허탈, 흉통/협심증, 호흡 곤란, 기침, 천명, 페달 부종(pedal oedema), 피부 발진, 소양증에 대하여 구체적으로 질문한다.

[0244] 이 시험은 임상 의학, 시험 및 통계에 대한 전문지식을 가진 2명의 핵심 구성원의 관리 위원회 및 단순화된 데이터 안전성이 있다. 안전성을 검토하기 위해 10명의 환자가 시험에 무작위 배정될 때 단일 회의가 소집되며, 연구는 계속하도록 권장된다.

[0245] *통계적 고찰*

[0246] 50명의 환자의 샘플 크기는 후속 조치에서 10%의 손실 가능성을 고려하여 12mmHg의 환자 내 차이의 SD 차이를 가정하여 개입과 대조 간의 12mmHg의 SBP 차이를 감지하기 위해 p = 0.05에서 90%의 출력을 제공하도록 계획된다.

[0247] *통계적 접근*

[0248] 분석은 치료의 의도를 기준으로 수행된다. 모든 테스트는 양면이며, α의 공칭 레벨은 5%이다. 모든 통계 분석은 예후 공변량에 대해 조정되지 않는다. 우리는 일정 기간 동안 (용량)을 취한 것과 용량이 누락된 환제에 대한 데이터를 사용하여 연구 약물에 대한 순응도를 보고할 것이다.

[0249] 켄워드(Kenward) 및 로저 (Roger) 접근(Kenward MG, Roger JH. The use of baseline covariates in crossover studies. *Biostatistics* 2010; 11(1): 1-17.)에 따르면, 선형 혼합 모델은 각각의 치료 기간 동안 베이스라인으로부터 혈압 변화에 대한 치료의 효과를 추정하기 위해 사용된다. 각각의 치료 기간(0주, 6주)의 시작에서 수집된 베이스라인 레벨을 적절하게 조정하기 위해, 이 방법은 모든 측정값(두 기간 모두의 베이스라인 및 후속 조치)을 결과로 사용하지만, 개인들 내에서 측정값 간의 공분산을 고려한다(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). 기간(1차/2차), 측정 유형(베이스라인/최종) 및 수령된 치료(플라세보/트리플 조합 조성물)를 나타내는 변수 간의 선형 대비는 플라세보와 비교된 혈압 변화에 대한 트리플 조합 조성물의 효과에 대한 비편향된 추정치를 생성한다. 모든 이용 가능한 데이터는 모델에 포함되며, 누락 데이터는 입력하지 않는다. 환자가 한 기간 동안 데이터를 누락한다면, 이용 가능한 기간의 데이터가 사용된다. 치료 효과가 변경되는 지의 여부를 확인하기 위해 두 기간에서 이용 가능한 데이터가 있는 환자만 포함하여 민감도 분석을 수행한다. 더 작은 샘플 크기에 최적인 켄워드 및 로저(2009)의 분모 자유도(denominator degrees of freedom)의 조정도 또한 있다(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).

[0250] 이월(carry over)에 대한 테스트는 효과로서의 순서와 함께 주 결과의 독립표본 t- 테스트(unpaired t-test)를 사용할 것이다. 기간 효과는 동일한 환자로부터의 기간 1의 주요 결과와 기간 2의 주요 결과를 비교하는 대응표본 t-테스트(paired t-test)을 사용하여 테스트한다. 민감도 분석은 또한 표준 대응표본 t-테스트를 사용하여 동일한 환자로부터의 상이한 기간(상이한 치료) 사이의 일차 결과를 비교 하고, 각 환자의 베이스라인 레벨은 무시한다.

[0251] 베이스라인 값(예컨대, 주간/야간 활동 SBP/DBP)을 갖는 연속적인 2차 엔드포인트는 1차 엔드포인트와 유사하게 분석된다. 각각의 기간에서 베이스라인 값이 없는 다른 연속 변수는 대응표본 t-테스트로 분석된다. 모든 유해 사례의 수와 백분율이 보고된다. 민감도 분석으로서, 분석은 완전한 경우(즉, 각각의 측정에 대한 전체 데이터) 반복된다.

[0252] 치료 효과와 나이(<= 60세 대 > 60세), 성별, 및 BMI(<= 30 kg/m^2 대 <30 kg/m^2)의 상호 작용에 대한 테스트. 각각의 변수에 대한 하위군 분석도 또한 수행된다. 모든 분석은 소프트웨어에서 SAS 9.4(미국 노스캐롤라이나주 캐리 소재)를 사용하여 수행된다.

[0253] **실시예 3: 고혈압 치료를 위한 트리플 조합 대 표준 용량 단일요법의 비교 연구**

[0254] *목적*

[0255] 이 연구의 일차 목적은 트리플 조합 요법을 사용한 치료를 개시하는 것이 고혈압 환자의 현재 지침에 따라 표준 용량 단일요법을 개시하는 것에 비해 더 적은 부작용과 함께 혈압을 보다 효과적으로 저하시키는 지의 여부를 이중 맹검 무작위 대조 시험으로 조사하는 것이다. 2차 목적은 이러한 접근이 안전하고 표준 치료에 비해 부작용이 더 적은지의 여부를 평가하는 것이다.

[0256] *연구 설계*

[0257] 이것은 등급 1 및 2의 본태성 고혈압을 갖는 650명 환자의 12주 이중 맹검 무작위 대조 시험(1:1)일 것이다. 대상체는 현재의 호주 고혈압 지침에 따라 필요하다면 칼슘 채널 차단제(CCB)를 첨가하는 옵션으로 트리플 조합 조성물을 사용한 초기 요법 또는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)에 중앙 컴퓨터 기반 무작위화 서비스를 통해 무작위 배정될 것이다. 1차 결과는 12주에 표준화된 자동 BP 커프를 사용하는 평균 수축기 혈압의 감소일 것이다. 2차 결과는 하기를 포함할 것이다: 6주, 12주에서 혈압 제어 비율, 활동 혈압(ABP: ambulatory blood pressure) 측정 및 내성/유해 사례의 발생.

[0258] *자격 기준*

[0259] 포함 기준은 하기와 같다:

[0260] - 성인(≥18 세)

[0261] - 치료를 받지 않았거나, 현재 치료를 받고 있지 않거나(지난 4주 동안 복용하지 않음), 또는 1종의 BP 저하 약물(안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 알도스테론 안타고니스트, 알파 차단제)을 복용.

[0262] - SBP 140-179 mmHg 및/또는 DBP 90-109 mmHg는 일 주간 이상 간격으로 2회 문서화하였다.

[0263] - 측정값 중 적어도 하나는 연구 자동 BP 장치를 사용하여 연구 직원이 문서화하거나 24시간 활동 BP 모니터링에서 주간 평균 SBP≥135mmHg 및/또는 DBP≥85 mmHg로 기록하여야 한다.

[0264] - 이들 측정값 중 적어도 하나는 최근(지난 12 주 내에)이어야 한다.

[0265] - 24시간 활동 BP 모니터링 주간 평균 SBP≥135mmHg 및/또는 DBP≥85 mmHg - 무작위화 12 주 내에 문서화된다.

[0266] 배제 기준은 하기와 같다:

[0267] - 텔미사르탄, 암로디핀, 또는 인다파미드의 금기

[0268] - 고혈압의 2차 원인에 대한 증거 예컨대 신동맥 협착; 심각한 신장 장애 (eGRF <50), 혈청 칼륨 상승(실험실 정상 한계 초과)

[0269] - 임신, 모유 수유 및/또는 출산 가능성이 있으며 연구 내내 의학적으로 허용되는 피임 형태(약리학적 또는 차단피임 방법)를 사용하지 않은 여성

[0270] - 연구팀/일차 진료 의사의 의견에 따라 결과 평가를 포함한 연구 수행을 방해할 수 있는 수반되는 병, 신체적 장애 또는 정신 상태

[0271] - 동시 개입 의학 연구 논문 또는 임상 시험에 참가. 관찰, 자연 병력(natural history) 및/또는 역학 연구에 개입하지 않은 환자는 적격이다.

[0272] - 참가자의 담당 1차 의료 또는 기타 담당 의사는 참가자가 현재 단일 요법을 전환하는 것이 적절하지 않다고 생각한다.

[0273] - 서면 사전 동의를 제공할 수 없거나 자발적이 아닌 경우.

[0274] - 24시간의 활동 BP를 포함하는 연구 절차를 완료할 수 없음

[0275] - 조합 요법에 대한 명확한 표시

[0276] *연구 치료*

[0277] 이들 연구를 위해, 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 50%에서 각 성분과의 트리플 조합 또는 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 100%에서 각 성분과의 트리플 조합이 테스트될 것이다.

[0278] 연구가 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 50%에서 각각의 성분과의 트리플 조합을 테스트하는 경우, 시험 조성물은 하기와 같다. 포함 기준을 충족하는 환자는 하기로 무작위 배정될 것이다: 1) 하기 세 성분을 포함하는 조합 환제- 텔미사르탄 10 mg, 암로디핀 베실레이트 1.25 mg, 및 인다파미드 0.625 mg; 또는 2) 텔미사르탄 40 mg.

[0279] 연구가 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 100%에서 각 성분과의 트리플 조합을 테스트하는 경우, 시험 조성물은 하기와 같다. 포함 기준을 충족하는 환자는 하기로 무작위 배정될 것이다: 1) 하기 세 성분을 포함하는 조합 환제- 텔미사르탄 20 mg, 암로디핀 베실레이트 2.5 mg, 및 인다파미드 1.25 mg; 또는 2) 텔미사르탄 40 mg.

[0280] 현재 단일 요법을 받고 있는 환자는 연구 치료를 받고 있는 동안 이들의 치료를 중단하도록 요구될 것이다. 6주에서 BP가 양쪽 아암에서 140/90 mmHg를 초과하는 경우는 연구 직원이 암로디핀 베실레이트 (5 mg)를 추가할 것이다.

[0281] *결과*

[0282] 1차 결과는 베이스라인 값에 대해 조정된 12주에서의 평균 자동화 오피스 수축기 혈압에서 군 간의 차이가 있을 것이다.

[0283] 2차 결과는 하기를 포함할 것이다:

[0284] - 24시간 활동 혈압 측정

[0285] a. 12주에서 평균 24시간 SBP와 DBP의 군 간의 차이

[0286] b. 0 내지 12주에서 24시간 SBP와 DBP의 평균 변화의 군 간의 차이

[0287] c. 12주에서 평균 주간 SBP와 DBP의 군 간의 차이, 12주에서 평균 야간 SBP와 DBP의 군 간의 차이.

[0288] d. 주간, 야간 및 24시간 BP 부하의 군 간의 차이(2008년 고혈압 관리에 대한 NHFA 지침에 따른 통상적인 낮, 밤 및 24시간 값 위에서 혈압 곡선 아래의 백분율 영역).

[0289] e. 비 디퍼(non-dipper) 비율(야간 BP는 2008년 고혈압 관리에 대한 NHFA 지침에 따른 평균 주간 BP보다 10% 이하 낮음) 및 BP의 변동성 계수(O'Brien, E., G. Parati, and G. Stergiou, 고혈압, 2013. 62(6): p. 988-94)에서 군 간의 차이.

[0290] - 트리플 군 대 대조 군에서 기타 혈압 측정:

[0291] a. 베이스라인에서 12주간의 평균 확장기 혈압 변화,

[0292] b. 6 및 12주에서 고혈압 제어(SBP <140 mmHg 및 DBP <90 mmHg의%),

[0293] c. 6주에서 스텝 업 치료가 필요한 비율

[0294] d. (상기에서 정의된 바의)BP 제어와 유해 사례가 없는 둘 모두의 비율.

[0295] e. SBP 및 DBP 변동성에서 군 간의 차이

[0296] - 내성(Tolerability)

[0297] a. 잠재적으로 관련된 부작용에서 군 간의 차이(현기증, 흐린 시력, 실신/허탈/낙상, 흉통/협심증, 호흡 곤란, 기침, 천명, 발목 부종, 피부 발진, 소양증, 통풍, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 기타)

[0298] b. 평균 칼륨, 요산, 혈당, 콜레스테롤 및 분획, ALT, AST, UACR(뇨 알부민/크레아티닌 비율: Urine albumin-

to-creatinine ratio) 및 크레아티닌 레벨에서의 군간의 차이.

[0299] c. 치료에서 참가자 철회에서의 군 간의 차이

[0300] *통계 방법*

[0301] 연구 결과의 모든 분석은 치료 의도의 원리에 따라 수행될 것이다. 12주에서 수축기 혈압(SBP) 변화의 1차 분석은 공변량으로서 치료 아암 및 베이스라인 SBP를 포함하는 공분산 분석(ANCOVA: analysis of covariance)을 사용하여 수행될 것이다. 연속적인 2차 결과는 유사하게 분석될 것이다. 추가 분석은 치료 아암, 방문 및 방문 상호 작용에 의한 치료뿐만 아니라 베이스라인 측정을 포함한 종적인 모델에서 6주 및 12주 측정 모두를 포함할 것이다. 환자 내 상관관계는 일반화된 추정 방정식을 사용하여 모델링될 것이다. 유사한 접근은 선형 회귀 대신에 사용된 로그 이항 회귀를 사용하여 이진 엔드포인트(예컨대 고혈압 제어)에 적용될 것이다. 또한 베이스라인 혈압, 성별, 연령 및 고혈압 치료 이력을 포함하여 미리 정의된 하위군 분석이 있을 것이다. 맹검 해제 전에 상세한 분석 계획이 전개될 것이다.

[0302] **실시예 4: 약학적 조성물 1**

[0303] 하기의 약학적 조성물을 하기 표에 나타낸 바와 같이 지정된 성분과 용량으로 제조한다.

표 6

[0304]

제제	제안된 용량 (mg)	제안된 용량 범위 (mg)
조성물 A		
암로디핀 베실레이트	1.25	1-1.5
히드로클로로티아지드	6.25	5-7.5
텔미사르탄	10	8-12
조성물 B		
암로디핀 베실레이트	1.25	1-1.5
인다파미드	0.625	0.5-0.75
텔미사르탄	10	8-12
조성물 C		
암로디핀 베실레이트	1.25	1-1.5
클로르탈리돈	12.5	10-15
텔미사르탄	10	8-12
조성물 D		
암로디핀 베실레이트	1.25	1-1.5
클로르탈리돈	12.5	10-15
이르베사르탄	37.5	30-45

[0305] **실시예 5: 약학적 조성물 2**

[0306] 하기의 약학적 조성물을 하기 표에 나타낸 바와 같이 지정된 성분과 용량으로 제조한다.

표 7

제제	제안된 용량 (mg)	제안된 용량 범위 (mg)
조성물 E		
암로디핀 베실레이트	1.65	1.5-2
히드로클로로티아지드	8.25	7.5-10
이르베사르탄	49.5	45-60
조성물 F		
암로디핀 베실레이트	1.65	1.5-2
인다파미드	0.825	0.75-1.0
이르베사르탄	49.5	45-60
조성물 G		
암로디핀 베실레이트	1.65	1.5-2
히드로클로로티아지드	8.25	7.5-10

[0307]

제제	제안된 용량 (mg)	제안된 용량 범위 (mg)
텔미사르탄	13.2	12-16
조성물 H		
암로디핀 베실레이트	1.65	1.5-2
인다파미드	0.825	0.75-1.0
텔미사르탄	13.2	12-16
조성물 I		
암로디핀 베실레이트	1.65	1.5-2
클로르탈리돈	16.5	15-20
텔미사르탄	13.2	12-16
조성물 J		
암로디핀 베실레이트	1.65	1.5-2
클로르탈리돈	16.5	15-20
이르베사르탄	49.5	45-60

[0308]

[0309] **실시예 6: 약학적 조성물 3**

[0310] 하기의 약학적 조성물을 하기 표에 나타낸 바와 같이 지정된 성분과 용량으로 제조한다.

표 8

제제	제안된 용량 (mg)	제안된 용량 범위 (mg)
조성물 K		
암로디핀 베실레이트	2.5	2-3.75
히드로클로로티아지드	12.5	10-18.75
이르베사르탄	75	60-112.5
조성물 L		
암로디핀 베실레이트	2.5	2-3.75
인다파미드	1.25	1-1.875
이르베사르탄	75	60-112.5
조성물 M		
암로디핀 베실레이트	2.5	2-3.75
히드로클로로티아지드	12.5	10-18.75
텔미사르탄	20	16-30

[0311]

제제	제안된 용량 (mg)	제안된 용량 범위 (mg)
조성물 N		
암로디핀 베실레이트	2.5	2-3.75
인다파미드	1.25	1-1.875
텔미사르탄	20	16-30
조성물 O		
암로디핀 베실레이트	2.5	2-3.75
클로르탈리돈	25	20-37.5
텔미사르탄	20	16-30
조성물 P		
암로디핀 베실레이트	2.5	2-3.75
클로르탈리돈	25	20-37.5
이르베사르탄	75	60-112.5

[0312]

[0313] **실시양태**

[0314] 실시양태 1. (a) 안지오텐신 II 수용체 차단제;

[0315] (b) 이뇨제; 및

[0316] (c) 칼슘 채널 차단제를 포함하는 약학적 조성물로서,

[0317] 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 40% 내

지 약 80%인 약학적 조성물.

[0318] 실시양태 2. 약학적 조성물이 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제 및 칼슘 채널 차단제로 구성된 혈압 저하 활성제의 혈압 저하 조합을 포함하는 실시양태 1의 약학적 조성물.

[0319] 실시양태 3. 약학적 조성물이 본질적으로 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 없는 실시양태 1 또는 2의 약학적 조성물.

[0320] 실시양태 4. 약학적 조성물이 본질적으로 베타 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 없는 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0321] 실시양태 5. 약학적 조성물이 본질적으로 지질 조절제, 혈소판 기능 변화제, 혈청 호모시스테인 저하제, 또는 이의 조합이 없는 실시양태 1 내지 4 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0322] 실시양태 6. 약학적 조성물이 본질적으로 지질 조절제가 없는 실시양태 5의 약학적 조성물.

[0323] 실시양태 7. 지질 조절제가 아토르바스타틴, 심바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 또는 프라바스타틴인 실시양태 6의 약학적 조성물.

[0324] 실시양태 8. 지질 조절제가 아토르바스타틴 또는 심바스타틴인 실시양태 6 또는 7의 약학적 조성물.

[0325] 실시양태 9. 약학적 조성물이 본질적으로 혈소판 기능 변화제가 없는 실시양태 5의 약학적 조성물.

[0326] 실시양태 10. 혈소판 기능 변화제가 아스피린, 티클로피딘, 디피리다몰, 클로피도그렐, 압식시맙, 또는 이부프로펜인 실시양태 9의 약학적 조성물.

[0327] 실시양태 11. 혈소판 기능 변화제가 아스피린인 실시양태 9 또는 10의 약학적 조성물.

[0328] 실시양태 12. 약학적 조성물이 본질적으로 혈청 호모시스테인 저하제가 없는 실시양태 5의 약학적 조성물.

[0329] 실시양태 13. 혈청 호모시스테인 저하제가 폴산, 비타민 B6, 비타민 B12, 또는 이의 조합인 실시양태 12의 약학적 조성물.

[0330] 실시양태 14. 혈청 호모시스테인 저하제가 폴산인 실시양태 12 또는 13의 약학적 조성물.

[0331] 실시양태 15. 이뇨제가 티아지드 이뇨제인 실시양태 1-14 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0332] 실시양태 16. 티아지드 이뇨제가 알티자이드, 벤드로플루메티아지드, 클로로티아지드, 시클로펜티아지드, 시클로티아지드, 에피티지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 메부티지드, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 트리클로르메티아지드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물인 실시양태 15의 약학적 조성물.

[0333] 실시양태 17. 티아지드 이뇨제가 히드로클로로티아지드인 실시양태 16의 약학적 조성물.

[0334] 실시양태 18. 이뇨제가 티아지드 유사 이뇨제인 실시양태 1-14 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0335] 실시양태 19. 티아지드 유사 이뇨제가 퀴네타존, 클로파미드, 클로르탈리돈, 메프루시드, 클로펜아미드, 메톨라존, 메티크란, 지파미드, 인다파미드, 클로렉솔론, 펜퀴존, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물인 실시양태 18의 약학적 조성물.

[0336] 실시양태 20. 티아지드 유사 이뇨제가 인다파미드 또는 이의 수화물인 실시양태 19의 약학적 조성물.

[0337] 실시양태 21. 티아지드 유사 이뇨제가 인다파미드인 실시양태 20의 약학적 조성물.

[0338] 실시양태 22. 티아지드 유사 이뇨제가 클로르탈리돈인 실시양태 19의 약학적 조성물.

[0339] 실시양태 23. 이뇨제가 루프 이뇨제인 실시양태 1-14 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0340] 실시양태 24. 루프 이뇨제가 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 에토졸린, 무졸리민, 오졸리논, 피레타니드, 티에닐산, 토라세미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물인 실시양태 23의 약학적 조성물.

[0341] 실시양태 25. 이뇨제가 디클로르펜아미드, 아밀로라이드, 파마브롬, 만니톨, 아세타졸아미드, 메타졸아미드, 스피로노락톤, 트리암테렌, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물인 실시양태 1-14 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0342] 실시양태 26. 칼슘 채널 차단제가 암로디핀, 니페디핀, 딜티아젬, 니모디핀, 베라파밀, 이스라디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 니솔디핀, 클레비디핀, 디히드로피리딘, 레르카니디핀, 니트렌디핀, 실니디핀, 만니디핀, 미베프라딜, 베프리딜, 바니디핀, 닐바디핀, 갈로파밀, 리도플라진, 아라니디핀, 도타리진, 디프로테베린, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물인 실시양태 1-25 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0343] 실시양태 27. 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 실시양태 26의 약학적 조성물.

[0344] 실시양태 28. 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 27의 약학적 조성물.

[0345] 실시양태 29. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 이르베사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 로사르탄, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물인 실시양태 1-28 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0346] 실시양태 30. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 이르베사르탄인 실시양태 29의 약학적 조성물.

[0347] 실시양태 31. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 텔미사르탄인 실시양태 29의 약학적 조성물.

[0348] 실시양태 32. 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 40% 내지 약 60%인 실시양태 1-31 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0349] 실시양태 33. 이뇨제가 티아지드 이뇨제이며, 티아지드 이뇨제의 용량은 티아지드 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%인 실시양태 32의 약학적 조성물.

[0350] 실시양태 34. 티아지드 이뇨제가 히드로클로로티아지드이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 6.25 mg인 실시양태 33의 약학적 조성물.

[0351] 실시양태 35. 이뇨제가 티아지드 유사이며, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 티아지드 유사 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%인 실시양태 32의 약학적 조성물.

[0352] 실시양태 36. 티아지드 유사 이뇨제가 인다파미드이며, 인다파미드의 용량은 약 0.625 mg인 실시양태 35의 약학적 조성물.

[0353] 실시양태 37. 티아지드 유사 이뇨제가 클로르탈리돈이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 12.5 mg인 실시양태 35의 약학적 조성물.

[0354] 실시양태 38. 이뇨제가 루프 이뇨제이며, 루프 이뇨제의 용량은 루프 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%인 실시양태 32의 약학적 조성물.

[0355] 실시양태 39. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%인 실시양태 32-38 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0356] 실시양태 40. 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 베실레이트이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg인 실시양태 39의 약학적 조성물.

[0357] 실시양태 41. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량이 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 50%인 실시양태 32-40 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0358] 실시양태 42. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 이르베사르탄이며, 이르베사르탄의 용량은 약 37.5 mg인 실시양태 41의 약학적 조성물.

[0359] 실시양태 43. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 텔미사르탄이며, 텔미사르탄의 용량은 약 10 mg인 실시양태 41의 약학적 조성물.

[0360] 실시양태 44. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 이르베사르탄이며, 이뇨제가 히드로클로로티아지드이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 32의 약학적 조성물.

[0361] 실시양태 45. 이르베사르탄의 용량은 약 30 mg 내지 약 45 mg이고, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 5 mg 내지 약 7.5 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg인 실시양태 44의 약학적 조성물.

[0362] 실시양태 46. 이르베사르탄의 용량은 약 37.5 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 6.25 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg인 실시양태 45의 약학적 조성물.

[0363] 실시양태 47. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 텔미사르탄이며, 이뇨제가 히드로클로로티아지드이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 32의 약학적 조성물.

[0364] 실시양태 48. 텔미사르탄의 용량은 약 8 mg 내지 약 12 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 5 mg 내지 약 7.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg인 실시양태 47의 약학적 조성물.

[0365] 실시양태 49. 텔미사르탄의 용량은 약 10 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 6.25 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg인 실시양태 48의 약학적 조성물.

[0366] 실시양태 50. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 이르베사르탄이며, 이뇨제가 인다파미드이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 32의 약학적 조성물.

[0367] 실시양태 51. 이르베사르탄의 용량은 약 30 mg 내지 약 45 mg이고, 인다파미드의 용량은 약 0.5 mg 내지 약 0.75 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg인 실시양태 50의 약학적 조성물.

[0368] 실시양태 52. 이르베사르탄의 용량은 약 37.5 mg이고, 인다파미드의 용량은 약 0.625 mg이며, 암로디핀의 용량은 약 1.25 mg인 실시양태 51의 약학적 조성물.

[0369] 실시양태 53. 안지오텐신 II 수용체 차단제는 텔미사르탄이며, 이뇨제는 인다파미드이고, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 베실레이트인 실시양태 32의 약학적 조성물.

[0370] 실시양태 54. 텔미사르탄의 용량은 약 8 mg 내지 약 12 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.5 mg 내지 약 0.75 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg인 실시양태 53의 약학적 조성물.

[0371] 실시양태 55. 텔미사르탄의 용량은 약 10 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.625 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg인 실시양태 54의 약학적 조성물.

[0372] 실시양태 56. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 텔미사르탄이며, 이뇨제가 클로르탈리돈이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 32의 약학적 조성물.

[0373] 실시양태 57. 텔미사르탄의 용량은 약 8 mg 내지 약 12 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 10 mg 내지 약 15 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg인 실시양태 56의 약학적 조성물.

[0374] 실시양태 58. 텔미사르탄의 용량은 약 10 mg이고, 클로르탈리돈의 용량은 약 12.5 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg인 실시양태 57의 약학적 조성물.

[0375] 실시양태 59. 안지오텐신 II 수용체 차단제는 이르베사르탄이며, 이뇨제는 클로르탈리돈이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 32의 약학적 조성물.

[0376] 실시양태 60. 이르베사르탄의 용량은 약 30 mg 내지 약 45 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 10 mg 내지 약 15 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg인 실시양태 59의 약학적 조성물.

[0377] 실시양태 61. 이르베사르탄의 용량은 약 37.5 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 12.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.25 mg인 실시양태 60의 약학적 조성물.

[0378] 실시양태 62. 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 60% 내지 약 80%인 실시양태 1-31 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0379] 실시양태 63. 이뇨제가 티아지드 이뇨제이며, 티아지드 이뇨제의 용량은 티아지드 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 66%인 실시양태 62의 약학적 조성물.

[0380] 실시양태 64. 티아지드 이뇨제가 히드로클로로티아지드이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 8.25 mg인 실시양태 63의 약학적 조성물.

[0381] 실시양태 65. 이뇨제가 티아지드 유사 이뇨제이며, 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 티아지드 유사 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 66%인 실시양태 62의 약학적 조성물.

[0382] 실시양태 66. 티아지드 유사 이뇨제가 인다파미드이며, 인다파미드의 용량은 약 0.825 mg인 실시양태 65의 약학적 조성물.

[0383] 실시양태 67. 티아지드 유사 이뇨제가 클로르탈리돈이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 16.5 mg인 실시양태 65의 약학적 조성물.

[0384] 실시양태 68. 이뇨제가 루프 이뇨제이며, 루프 이뇨제의 용량은 루프 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 66%인 실시양태 62의 약학적 조성물.

[0385] 실시양태 69. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 66%인 실시양태 62-68 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0386] 실시양태 70. 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트이며 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg인 실시양태 69의 약학적 조성물.

[0387] 실시양태 71. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 66%인 실시양태 62-70 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0388] 실시양태 72. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 이르베사르탄이며, 이르베사르탄의 용량은 약 49.5 mg인 실시양태 71의 약학적 조성물.

[0389] 실시양태 73. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 텔미사르탄이며, 텔미사르탄의 용량은 약 13.2 mg인 실시양태 71의 약학적 조성물.

[0390] 실시양태 74. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 이르베사르탄이며, 이뇨제가 히드로클로로티아지드이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 62의 약학적 조성물.

[0391] 실시양태 75. 이르베사르탄의 용량은 약 45 mg 내지 약 60 mg이고, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 7.5 mg 내지 약 10 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg인 실시양태 74의 약학적 조성물.

[0392] 실시양태 76. 이르베사르탄의 용량은 약 49.5 mg이고, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 8.25 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg인 실시양태 75의 약학적 조성물.

[0393] 실시양태 77. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 텔미사르탄이며, 이뇨제가 히드로클로로티아지드이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 62의 약학적 조성물.

[0394] 실시양태 78. 텔미사르탄의 용량은 약 12 mg 내지 약 16 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 7.5 mg 내지 약 10 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg인 실시양태 77의 약학적 조성물.

[0395] 실시양태 79. 텔미사르탄의 용량은 약 13.2 mg이며, 히드로클로로티아지드의 용량은 약 8.25 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg인 실시양태 78의 약학적 조성물.

[0396] 실시양태 80. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 이르베사르탄이며, 이뇨제가 인다파미드이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 62의 약학적 조성물.

[0397] 실시양태 81. 이르베사르탄의 용량은 약 45 mg 내지 약 60 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.75 mg 내지 약 1.0 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg인 실시양태 80의 약학적 조성물.

[0398] 실시양태 82. 이르베사르탄의 용량은 약 49.5 mg이고, 인다파미드의 용량은 약 0.825 mg이며, 암로디핀의 용량은 약 1.65 mg인 실시양태 81의 약학적 조성물.

[0399] 실시양태 83. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 텔미사르탄이며, 이뇨제가 인다파미드이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 62의 약학적 조성물.

[0400] 실시양태 84. 텔미사르탄의 용량은 약 12 mg 내지 약 16 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 0.75 mg 내지 약 1.0 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg인 실시양태 83의 약학적 조성물.

[0401] 실시양태 85. 텔미사르탄의 용량은 약 13.2 mg이고, 인다파미드의 용량은 약 0.825 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg인 실시양태 84의 약학적 조성물.

[0402] 실시양태 86. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 텔미사르탄이며, 이뇨제가 클로르탈리돈이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 62의 약학적 조성물.

[0403] 실시양태 87. 텔미사르탄의 용량은 약 12 mg 내지 약 16 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 15 mg 내지 약 20 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg인 실시양태 86의 약학적 조성물.

[0404] 실시양태 88. 텔미사르탄의 용량은 약 13.2 mg이고, 클로르탈리돈의 용량은 약 16.5 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg인 실시양태 87의 약학적 조성물.

[0405] 실시양태 89. 안지오텐신 II 수용체 차단제가 이르베사르탄이며, 이뇨제가 클로르탈리돈이고, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 62의 약학적 조성물.

[0406] 실시양태 90. 이르베사르탄의 용량은 약 45 mg 내지 약 60 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 15 mg 내지 약 20 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.5 mg 내지 약 2 mg인 실시양태 89의 약학적 조성물.

[0407] 실시양태 91. 이르베사르탄의 용량은 약 49.5 mg이며, 클로르탈리돈의 용량은 약 16.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 1.65 mg인 실시양태 90의 약학적 조성물.

[0408] 실시양태 92. 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 어느 하나의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 1-91 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0409] 실시양태 93. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 92의 약학적 조성물.

[0410] 실시양태 94. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 92의 약학적 조성물.

[0411] 실시양태 95. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 92의 약학적 조성물.

[0412] 실시양태 96. 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 어느 하나의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체되는 실시양태 92-95 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0413] 실시양태 97. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체되는 실시양태 96의 약학적 조성물.

[0414] 실시양태 98. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체되는 실시양태 97의 약학적 조성물.

[0415] 실시양태 99. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체되는 실시양태 96의 약학적 조성물.

[0416] 실시양태 100. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체되는 실시양태 99의 약학적 조성물.

[0417] 실시양태 101. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체되는 실시양태 96의 약학적 조성물.

[0418] 실시양태 102. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체되는 실시양태 101의 약학적 조성물.

[0419] 실시양태 103. 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 어느 하나의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 92-95 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0420] 실시양태 104. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 103의 약학적 조성물.

[0421] 실시양태 105. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체되는 실시양태 104의 약학적 조성물.

[0422] 실시양태 106. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 103의 약학적 조성물.

[0423] 실시양태 107. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체되는 실시양태 106의 약학적 조성물.

[0424] 실시양태 108. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내

지 약 250%로 대체되는 실시양태 103의 약학적 조성물.

[0425] 실시양태 109. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체되는 실시양태 108의 약학적 조성물.

[0426] 실시양태 110. 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 2종의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 1-91 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0427] 실시양태 111. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 110의 약학적 조성물.

[0428] 실시양태 112. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 110의 약학적 조성물.

[0429] 실시양태 113. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 110의 약학적 조성물.

[0430] 실시양태 114. 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 2종의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체되는 실시양태 110-113 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0431] 실시양태 115. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체되는 실시양태 114의 약학적 조성물.

[0432] 실시양태 116. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체되는 실시양태 115의 약학적 조성물.

[0433] 실시양태 117. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체되는 실시양태 114의 약학적 조성물.

[0434] 실시양태 118. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체되는 실시양태 117의 약학적 조성물.

[0435] 실시양태 119. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%로 대체되는 실시양태 114의 약학적 조성물.

[0436] 실시양태 120. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%로 대체되는 실시양태 119의 약학적 조성물.

[0437] 실시양태 121. 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 및 칼슘 채널 차단제 중 임의의 2종의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제, 이뇨제, 또는 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 110-113 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0438] 실시양태 122. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 121의 약학적 조성물.

[0439] 실시양태 123. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 용량은 안지오텐신 II 수용체 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체되는 실시양태 122의 약학적 조성물.

[0440] 실시양태 124. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 121의 약학적 조성물.

[0441] 실시양태 125. 이뇨제의 용량은 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로 대체되는 실시양태 124의 약학적 조성물.

[0442] 실시양태 126. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 150% 내지 약 250%로 대체되는 실시양태 121의 약학적 조성물.

[0444] *실시양태 127. 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 200%로

대체되는 임의의 실시양태 126의 약학적 조성물.

[0445] 실시양태 128: (a) 텔미사르탄;

[0446] (b) 티아지드 유사 이뇨제; 및

[0447] (c) 칼슘 채널 차단제를 포함하는 약학적 조성물로서,

[0448] 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 150%인 약학적 조성물.

[0449] 실시양태 129: 약학적 조성물이 본질적으로 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 베타 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 지질 조절제, 혈소판 기능 변화제, 혈청 호모시스테인 저하제, 또는 이의 조합이 없는 실시양태 128의 약학적 조성물.

[0450] 실시양태 130: 티아지드 유사 이뇨제가 퀴네타존, 클로파미드, 클로르탈리돈, 메프루시드, 클로펜아미드, 메톨라존, 메티크란, 지파미드, 인다파미드, 클로렉솔론, 펜퀴존, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물인 실시양태 128 또는 129의 약학적 조성물.

[0451] 실시양태 131: 티아지드 유사 이뇨제가 인다파미드 또는 이의 수화물인 실시양태 130의 약학적 조성물.

[0452] 실시양태 132: 티아지드 유사 이뇨제가 인다파미드인 실시양태 131의 약학적 조성물.

[0453] 실시양태 133: 칼슘 채널 차단제가 암로디핀, 니페디핀, 딜티아젬, 니모디핀, 베라파밀, 이스라디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 니솔디핀, 클레비디핀, 디히드로피리딘, 레르카니디핀, 니트렌디핀, 실니디핀, 만니디핀, 미베프라딜, 베프리딜, 바니디핀, 닐바디핀, 갈로파밀, 리도플라진, 아라니디핀, 도타리진, 디프로테베린, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물인 실시양태 128-132 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0454] 실시양태 134: 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 실시양태 133의 약학적 조성물.

[0455] 실시양태 135: 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 134의 약학적 조성물.

[0456] 실시양태 136: 각각의 (a), (b), 및 (c)의 용량은 (a), (b), 및 (c) 각각에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 80% 내지 약 120%인 실시양태 128-135 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0457] 실시양태 137: 티아지드 유사 이뇨제의 용량은 티아지드 유사 이뇨제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%인 실시양태 136의 약학적 조성물.

[0458] 실시양태 138: 티아지드 유사 이뇨제가 인다파미드이며, 인다파미드의 용량은 약 1.25 mg인 실시양태 137의 약학적 조성물.

[0459] 실시양태 139: 칼슘 채널 차단제의 용량은 칼슘 채널 차단제에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%인 실시양태 136-138 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0460] 실시양태 140: 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2.5 mg인 실시양태 139의 약학적 조성물.

[0461] 실시양태 141: 텔미사르탄의 용량은 텔미사르탄에 대한 최저 고혈압 치료 용량(LHTD)의 약 100%인 실시양태 136-140 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0462] 실시양태 142: 텔미사르탄의 용량은 약 20 mg인 실시양태 141의 약학적 조성물.

[0463] 실시양태 143: 티아지드 유사 이뇨제가 인다파미드이며, 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 베실레이트인 실시양태 136의 약학적 조성물.

[0464] 실시양태 144: 텔미사르탄의 용량은 약 16 mg 내지 약 24 mg이며, 인다파미드의 용량은 약 1 mg 내지 약 1.5 mg이고, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2 mg 내지 약 3 mg인 실시양태 143의 약학적 조성물.

[0465] 실시양태 145: 텔미사르탄의 용량은 약 20 mg이고, 인다파미드의 용량은 약 1.25 mg이며, 암로디핀 베실레이트의 용량은 약 2.5 mg인 실시양태 143의 약학적 조성물.

[0466] 실시양태 146. (a), (b), 및 (c)가 하나의 제제에 제공된 실시양태 1-145 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0467] 실시양태 147. (a), (b), 및 (c)가 별개의 제제에 각기 제공된 실시양태 1-145 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0468] 실시양태 148. (a), (b), 및 (c) 중 2종이 하나의 제제에 제공된 실시양태 1-145 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0469] 실시양태 149. 약학적 조성물이 환제, 정제, 또는 캡슐의 형태인 실시양태 1-148 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0470] 실시양태 150. 약학적 조성물이 경구 투여에 적합한 실시양태 1-149 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[0471] 실시양태 151. 실시양태 1-150 중 어느 하나의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 이를 필요로하는 대상체에서 고혈압의 치료 방법.

[0472] 실시양태 152. 치료가 약 140 mmHg 미만의 수축기 혈압(SBP)을 초래하는 실시양태 151의 방법.

[0473] 실시양태 153. 치료가 약 10 mmHg 이상의 수축기 혈압(SBP)의 감소를 초래하는 실시양태 150 또는 151의 방법.

[0474] 실시양태 154. 치료가 약 90 mmHg 미만의 확장기 혈압(DBP)을 초래하는 실시양태 150-153 중 어느 하나의 방법.

[0475] 실시양태 155. 치료가 약 5 mmHg 이상의 확장기 혈압(DBP)의 감소를 초래하는 실시양태 150-154 중 어느 하나의 방법.

[0476] 실시양태 156. 치료가 약학적 조성물 중의 (a), (b), 및 (c) 중 어느 하나의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 수축기 혈압(SBP)의 감소를 초래하는 실시양태 150-155 중 어느 하나의 방법.

[0477] 실시양태 157. 치료가 약학적 조성물 중의 (a), (b), 및 (c) 중 어느 하나의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 수득된 감소보다 더 큰 확장기 혈압(DBP)의 감소를 초래하는 실시양태 150-156 중 어느 하나의 방법.

[0478] 실시양태 158. 치료가 약학적 조성물 중의 (a), (b), 및 (c) 중 어느 하나의 완전 최저 고혈압 치료 용량으로 치료한 것과 비교하였을 때 장기간 내성을 더 높이고 부작용의 위험 감소를 초래하는 실시양태 150-157 중 어느 하나의 방법.

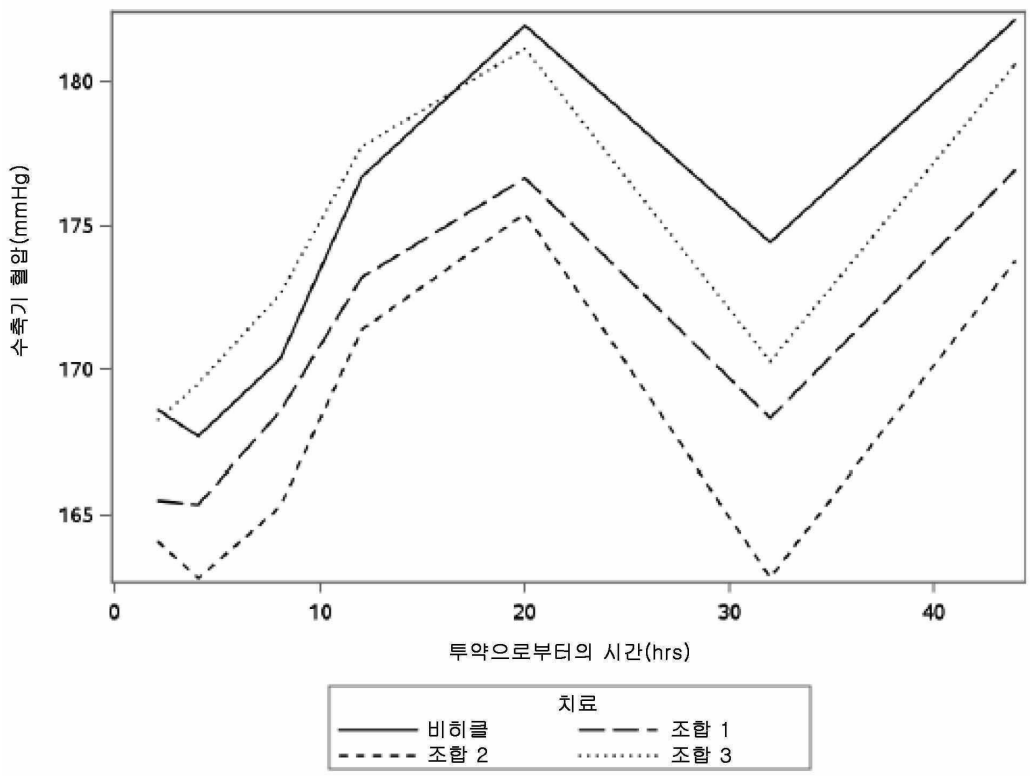
[0479] 실시양태 159. 치료가 고혈압의 초기 또는 제1선 치료인 실시양태 150-158 중 어느 하나의 방법.

[0480] 실시양태 160. 대상체는 치료 전에 임의의 사전 고혈압 요법을 받지 않고 있는 실시양태 150-159 중 어느 하나의 방법.

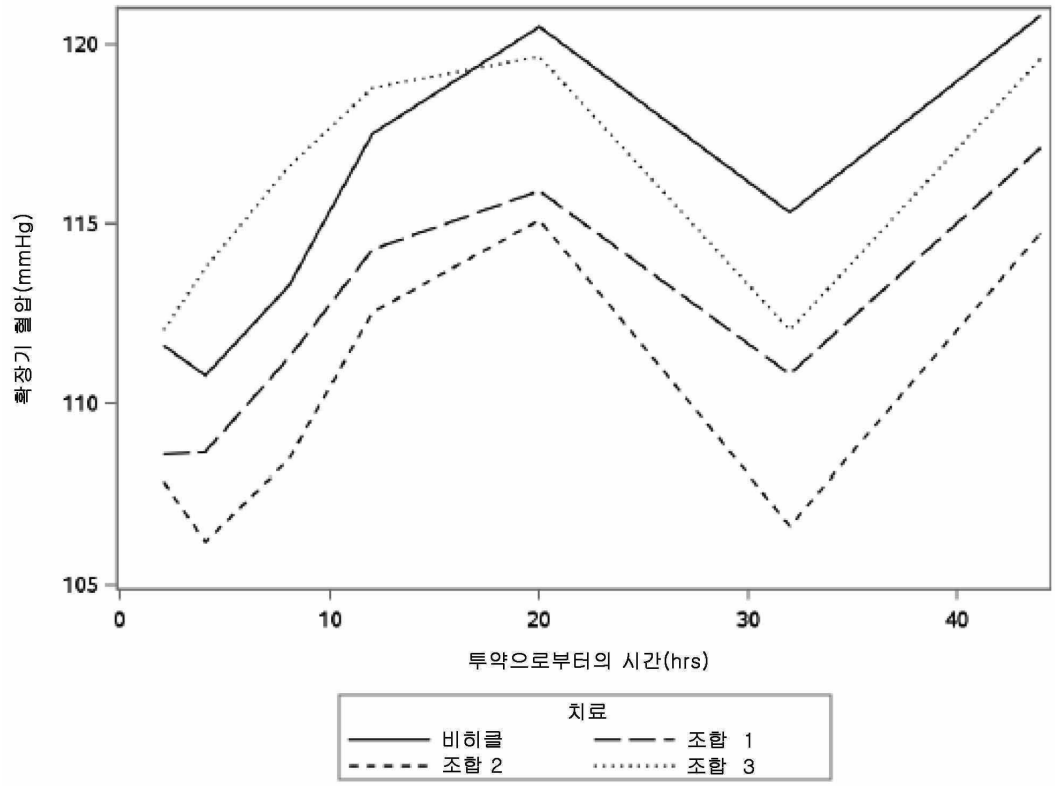
[0481] 본 개시의 바람직한 실시양태가 본원에서 도시되고 설명되었지만, 이러한 실시양태가 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 본 개시로부터 벗어남이 없이 다수의 변형, 변경 및 대체가 이제 당업자에게 떠오를 것이다. 본원에서 기재된 본 개시의 실시양태에 관한 다양한 대안이 본 개시의 실행에 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 하기의 청구항은 본 개시의 범위를 정의하고 이들 청구항 내의 방법 및 구조 및 그의 등가물은 이에 의해 포함되도록 의도된다.

도면

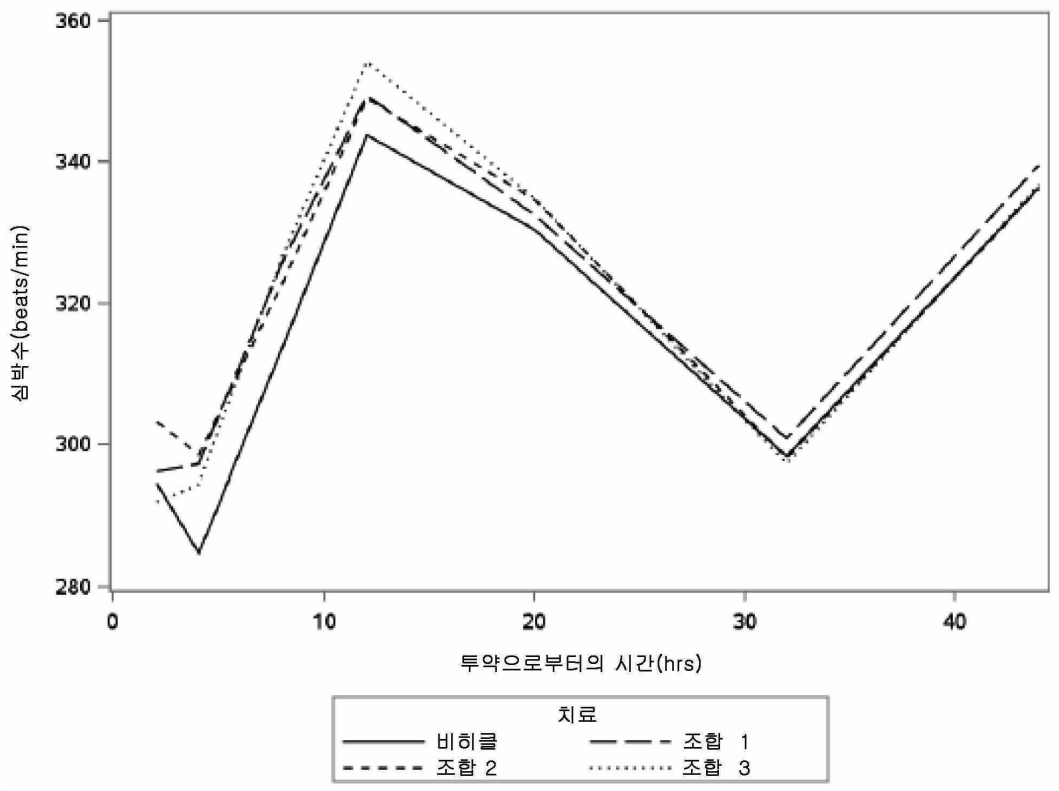
도면1


수축기 혈압(mmHg)
180
175
170
165
0
10
20
30
40
투약으로부터의 시간(hrs)
치료
비히클
조합 1
조합 2
조합 3

도면2


확장기 혈압(mmHg)
120
115
110
105
0
10
20
30
40
투약으로부터의 시간(hrs)
치료
비히클
조합 1
조합 2
조합 3

도면3


360
340
320
300
280
심박수(beats/min)
0
10
20
30
40
투약으로부터의 시간(hrs)
치료
비히클
조합 1
조합 2
조합 3