【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年11月22日(2012.11.22)

【公表番号】特表2010-540548(P2010-540548A)
【公表日】平成22年12月24日(2010.12.24)
【年通号数】公開・登録公報2010-051
【出願番号】特願2010-527092(P2010-527092)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　31/165　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/41　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/16　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/26　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/54　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　13/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　31/165
Ａ６１Ｋ　31/41
Ａ６１Ｋ　9/16
Ａ６１Ｋ　9/26
Ａ６１Ｋ　9/54
Ａ６１Ｐ　9/00
Ａ６１Ｐ　9/12
Ａ６１Ｐ　9/04
Ａ６１Ｐ　9/10　１０３
Ａ６１Ｐ　9/10
Ａ６１Ｐ　9/10　１０１
Ａ６１Ｐ　13/12
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１

【手続補正書】
【提出日】平成23年9月14日(2011.9.14)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１６】
かかる医薬経口固定用量組み合わせ剤は、各成分についてアリスキレンおよびバルサルタンの自由投与量組み合わせ剤にできるだけ類似しているＡＵＣおよび好ましくはまたＣ

ｍａｘを有し、そしてかかる医薬経口固定用量組み合わせ剤は、かかる自由組み合わせ剤と最も好ましくは生物学的に同等である。アリスキレンおよびバルサルタンについて、それぞれ最初の２０分間および６０分間にどの速度で活性成分が放出されるかは問題ではないため、上記溶解データがこのように重大であるのは驚きであった。ＢＣＳ(生物薬剤学分類体系)クラス３化合物(高溶解度、低透過性)について、固定用量組み合わせ剤からのアリスキレンの放出速度およびその後の溶解速度は、溶解速度が既存のアリスキレンフィルムコート錠に類似するかそれより速い限り、重要でないはずである。実際、薬物動態学的パラメーターの一つ、曲線下面積(ＡＵＣ)は、最初の１時間以内の放出速度およびその後の溶解速度が重要とはならないように、２４時間の期間にわたり取る。それにも関わらず、これらの成分、すなわちアリスキレンまたはバルサルタンの少なくとも一方の溶解プロファイル、典型的にアリスキレンの溶解プロファイルが上記範囲の外にあるならば、ヒト薬物動態学的試験においてＡＵＣおよび／またはＣｍａｘの類似性がなく、故に、固定用量組み合わせ剤について生物学的同等性が見られなかった。例えばアリスキレンの場合、上記よりも速い溶解は、自由組み合わせ剤と比較して固定組み合わせ剤への実質的に低い暴露に至った。アリスキレンについて溶解と吸収の間に反比例関係が存在し、それにより、アリスキレンの速い溶解の投与形態は、低いバイオアベイラビリティを有することが判明した。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３５】
生物学的同等性：
ここで使用する用語“生物学的同等性”は、次のバイオアベイラビリティに関する。ここで使用する用語“バイオアベイラビリティ”は、投与形態の投与後に全身循環が未変化に到達する活性成分の割合および量として測定される。本発明の医薬経口固定用量組み合わせ剤のバイオアベイラビリティは、対応する自由投与量組み合わせ剤のバイオアベイラビリティと同等である。試験(固定用量組み合わせ剤)製剤および参照(自由投与量組み合わせ剤)製剤を対象に経口投与し、血漿サンプルを経時的に採取する。血漿サンプルについて、バルサルタンおよびアリスキレンの濃度を測定する。最高血漿濃度(Ｃｍａｘ)および時間曲線に対する血漿濃度下面積(ＡＵＣ)を計算する。アリスキレンおよびバルサルタンのログ変換したＡＵＣ０－ｔｌａｓｔ(０時から最後の測定可能濃度サンプリング時間までのＡＵＣ)、ＡＵＣ０－∞(０時から無限までのＡＵＣ)、Ｃｍａｘを、順序、処置および期間からの固定効果、および対象からの変量効果と共に、線形混合効果モデルを使用して、別々に分析する。推定値(試験製剤対参照製剤のＣｍａｘまたはＡＵＣの幾何平均の比)および対応する９０％信頼区間を使用して、生物学的同等性を評価する。生物学的に同等である試験製品および参照製品について、ＡＵＣおよびＣｍａｘ推定値両方についての９０％信頼区間は０．８－１．２５に入らなければならない。試験製品および参照製品の間で得られる生物学的同等性は、特に複数活性成分の組み合わせ剤について挑戦的であり、結果は先験的に予測できない。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１３４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１３４】
次の結果は、製品の質を述べる：

【表６】

表６　実施例１の分析結果

中間体

ペレット中のアリスキレン含量	４０８．５	mg
ペレット中のバルサルタン含量	３９９．６	mg
錠剤コア硬度	１３９－１５６	Ｎ
錠剤コア平均重量	９９３－１００６	mg
錠剤コア破砕性	＞０．４	％
錠剤コア崩壊時間	＜２０	分
錠剤コア幅×広さ	１８．８×９．５	mm
錠剤コア厚さ	約７．６	Mm
錠剤コア形	楕円	--

【表７】

フィルムコーティング錠

アリスキレン含量	１０２．４	％
バルサルタン含量	９８．０	％
崩壊製品のアリスキレンおよびバルサルタン合計	０．２	％
アリスキレンの含量均一性	９９．６±４．６	％
バルサルタンの含量均一性	９７．４±１．８	％
ｐＨ４．５で１０分後のアリスキレン溶解	３５	％
ｐＨ４．５で２０分後のアリスキレン	６０	％
ｐＨ４．５で３０分後のバルサルタン溶解	５５	％
ｐＨ４．５で６０分後のバルサルタン溶解	６９	％

ｐＨ４．５での溶解は実施例２に記載の通り実施。