

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-529293

(P2016-529293A)

(43) 公表日 平成28年9月23日(2016.9.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/665 (2006.01)	A 6 1 K 31/665	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-538907 (P2016-538907)
 (86) (22) 出願日 平成26年1月30日 (2014.1.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年4月11日 (2016.4.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/013930
 (87) 国際公開番号 W02015/030853
 (87) 国際公開日 平成27年3月5日 (2015.3.5)
 (31) 優先権主張番号 61/870, 712
 (32) 優先日 平成25年8月27日 (2013.8.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/898, 690
 (32) 優先日 平成25年11月1日 (2013.11.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/907, 308
 (32) 優先日 平成25年11月21日 (2013.11.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

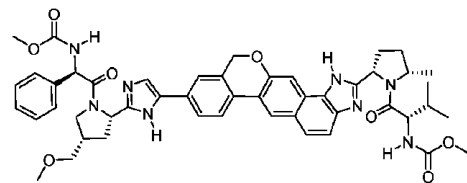
(71) 出願人 505442842
 ギリアド ファーマセツト エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスターシティ レイクサイド
 ドライヴ 333, ギリアド サイエ
 ンシズ, インク. 内
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2つの抗ウイルス化合物の組合せ製剤

(57) 【要約】

式 (I) を有する化合物 I と、実質的に結晶性である有効量のソホスプリルを含む、医薬組成物が開示されている。医薬組成物の使用方法もまた開示されている。本開示の態様は、a) 実質的に非晶質である有効量の化合物 I と、b) 実質的に結晶性である有効量のソホスプリルを含む、医薬組成物に関する。本開示のさらなる態様は、医薬剤形および錠剤に関する。本開示は、C型肝炎の治療において組合せを使用するための方法も提供する。



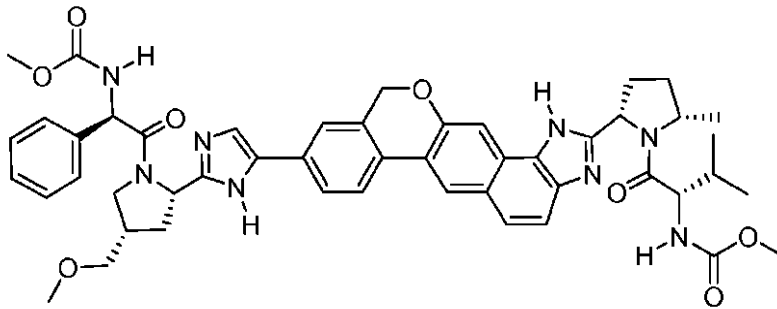
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 実質的に非晶質である、式：

【化 17】



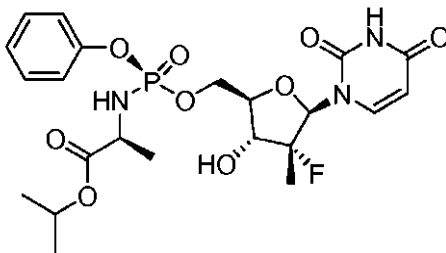
I

10

を有する有効量の化合物 I と、

b) 実質的に結晶性である、式：

【化 18】



20

を有する有効量のソホスビルと
を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

化合物 I が、薬学的に許容されるポリマーによって形成されたポリマーマトリックス内に分散した化合物 I を含む固体分散体として製剤化される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3】

前記ポリマーが親水性である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ポリマーが非イオン性ポリマーである、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ポリマーが、ヒプロメロース、コポビドン、ポビドンまたは Soluplus (登録商標) である、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記ポリマーがコポビドンである、請求項 5 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 7】

前記ポリマーがイオン性ポリマーである、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記イオン性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはセルロースアセテートフタレートである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記固体分散体中における化合物 I 対ポリマーの重量比が、約 5 : 1 から約 1 : 5 である、請求項 2 から 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 10】

前記固体分散体中における化合物 I 対ポリマーの重量比が、約 2 : 1 から約 1 : 2 である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記固体分散体中における化合物 I 対ポリマーの重量比が約 1 : 1 である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記固体分散体中における化合物 I 対ポリマーの重量比が約 1 : 2 である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

約 30 % から約 70 % w / w のソホスブピルを含む、前記請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 14】

約 35 % から約 45 % w / w のソホスブピルを含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

約 40 % w / w のソホスブピルを含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

約 60 % から約 70 % w / w のソホスブピルを含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

約 67 % w / w のソホスブピルを含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 18】

約 1 % から約 45 % w / w の、化合物 I を含む前記固体分散体を含む、請求項 2 から 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

約 1 % から約 25 % w / w の、化合物 I を含む前記固体分散体を含む、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

約 1 % w / w、約 8 % w / w または約 20 % w / w の、化合物 I を含む前記固体分散体を含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記結晶性ソホスブピルが、約：

- (1) 7.5、9.6 および 18.3 ° 2 ± 0.2 ;
- (2) 5.0、7.3 および 18.1 ° 2 ± 0.2 ;
- (3) 6.9、24.7 および 25.1 ° 2 ± 0.2 ;
- (4) 19.7、20.6 および 24.6 ° 2 ± 0.2 ;
- (5) 5.0、6.8 および 24.9 ° 2 ± 0.2 ;
- (6) 5.2、6.6 および 19.1 ° 2 ± 0.2 ; または
- (7) 6.1、20.1 および 20.8 ° 2 ± 0.2

で XRPD 2 反射を有する、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 22】

前記結晶性ソホスブピルが、約：6.1、8.2、10.4、12.7、17.2、17.7、18.0、18.8、19.4、19.8、20.1、20.8、21.8 および 23.3 ° 2 ± 0.2 で XRPD 2 反射を有する、請求項 21 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 23】

前記結晶性ソホスブピルが、約：6.1 および 12.7 ° 2 ± 0.2 で XRPD 2 反射を有する、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

希釈剤、崩壊剤、滑沢剤およびそれらの任意の組合せをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 25】

前記希釈剤が、リン酸二カルシウム、セルロース、圧縮可能な糖、無水リン酸水素カルシウム、ラクトース、ラクトース一水和物、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン、第三リン酸カルシウムおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記希釈剤が微結晶性セルロースであり、約 5 から約 40 % w / w の量で存在する、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、微結晶性セルロース、変性コーンスターチ、ポビドン、アルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウムおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 28】

前記崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、約 1 から約 10 % w / w の量で存在する、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記滑沢剤が、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルクおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、約 0.5 から約 3 % w / w の量で存在する、請求項 29 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 31】

a) 約 30 から約 70 % w / w のソホスブピルと、
b) 約 1 から約 45 % w / w の、化合物 I を含む前記固体分散体とを含む、請求項 24 から 30 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

a) 約 40 % w / w のソホスブピルと、
b) 約 20 % w / w の、化合物 I を含む前記固体分散体とを含む、請求項 31 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 33】

b) 約 5 から約 40 % w / w の微結晶性セルロースと、
c) 約 1 から約 10 % w / w のクロスカルメロースナトリウムと、
e) 約 0.1 から約 3 % w / w のステアリン酸マグネシウムとをさらに含む、請求項 32 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

a) 約 67 % w / w のソホスブピルと、
b) 約 8 % w / w の、化合物 I を含む前記固体分散体とを含む、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

b) 約 5 から約 25 % w / w の微結晶性セルロースと、
c) 約 1 から約 10 % w / w のクロスカルメロースナトリウムと、
e) 約 0.1 から約 3 % w / w のステアリン酸マグネシウムとをさらに含む、請求項 34 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 36】

即時放出用に製剤化されている、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

約 5 から約 450 mg の化合物 I を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む医薬剤形。

50

- 【請求項 38】
約 5 から約 150 mg の化合物 I を含む、請求項 37 に記載の医薬剤形。
- 【請求項 39】
約 100 mg の化合物 I を含む、請求項 38 に記載の医薬剤形。
- 【請求項 40】
約 25 mg の化合物 I を含む、請求項 38 に記載の医薬剤形。
- 【請求項 41】
約 200 から約 600 mg のソホスブビルを含む、請求項 37 から 40 のいずれか一項に記載の医薬剤形。
- 【請求項 42】 10
約 300 から約 500 mg のソホスブビルを含む、請求項 37 から 40 のいずれか一項に記載の医薬剤形。
- 【請求項 43】
約 400 mg のソホスブビルを含む、請求項 37 から 40 のいずれか一項に記載の医薬剤形。
- 【請求項 44】
請求項 37 から 43 のいずれか一項に記載の医薬剤形を含む、錠剤。
- 【請求項 45】
フィルムコーティングをさらに含む、請求項 44 に記載の錠剤。
- 【請求項 46】 20
前記フィルムコーティングがポリビニルアルコールベースのコーティングである、請求項 45 に記載の錠剤。
- 【請求項 47】
それを必要とするヒト患者において C 型肝炎を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の、請求項 1 から 36 のいずれかに記載の医薬組成物、請求項 37 から 43 のいずれか一項に記載の医薬剤形、または請求項 44 から 46 のいずれか一項に記載の錠剤を投与するステップを含む、方法。
- 【請求項 48】
前記医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、約 12 週間またはそれ未満にわたって投与される、請求項 47 に記載の方法。
- 【請求項 49】 30
前記医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、約 8 週間またはそれ未満にわたって投与される、請求項 47 に記載の方法。
- 【請求項 50】
前記医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、約 4 週間またはそれ未満にわたって投与される、請求項 47 に記載の方法。
- 【請求項 51】
持続性ウイルス学的著効が約 4 週間で達成される、請求項 47 から 50 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 52】 40
持続性ウイルス学的著効が約 12 週間で達成される、請求項 47 から 50 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 53】
持続性ウイルス学的著効が約 6 か月で達成される、請求項 47 から 50 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 54】
追加の治療剤を投与するステップをさらに含む、請求項 47 から 53 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 55】 50
前記追加の治療剤がリバビリンである、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 5 6】

それを必要とするヒト患者においてC型肝炎を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量のリバビリン、および治療有効量の、請求項 1 から 3 6 のいずれかに記載の医薬組成物、請求項 3 7 から 4 3 のいずれか一項に記載の医薬剤形、または請求項 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の錠剤を投与するステップを含み、前記リバビリン、および医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、約 1 2 週間またはそれ未満にわたって投与される、方法。

【請求項 5 7】

前記リバビリン、および前記医薬組成物、前記医薬剤形または前記錠剤が、約 8 週間またはそれ未満にわたって投与される、請求項 5 6 に記載の方法。

10

【請求項 5 8】

前記リバビリン、および前記医薬組成物、前記医薬剤形または前記錠剤が、約 4 週間またはそれ未満にわたって投与される、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、食物を考慮せずに投与可能である、請求項 4 7 から 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

20

本出願は、2013年8月27日に出願された米国仮特許出願第61/870,712号、2013年11月1日に出願された米国仮特許出願第61/898,690号および2013年11月21日に出願された米国仮特許出願第61/907,308号に対する35 U.S.C. § 119(e)の下での優先権を主張し、当該出願は、それらの全体が本明細書に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

C型肝炎は、肝疾患を特徴とする肝臓の慢性ウイルス性疾患と認識されている。肝臓を標的とする薬物は広く使用されており、有効性を示してきたが、毒性および他の副作用がそれらの有用性を限定してきた。C型肝炎ウイルス(HCV: hepatitis C virus)の阻害剤は、HCVによる感染症の確立および進行を限定するために、ならびにHCVの診断アッセイにおいて有用である。

30

本明細書において化合物Iと称される化合物メチル{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバメート、および本明細書においてソホスブピルと称される(S)-イソプロピル2-((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートは、例えば特許文献1および特許文献2において記載されている通り、有効な抗HCV剤であることが公知である。しかしながら、化合物Iおよび結晶性ソホスブピルの投与の治療上の有益性は、これまで公知ではなかった。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】米国特許第7,964,580号明細書

【特許文献2】米国特許第8,575,135号明細書

50

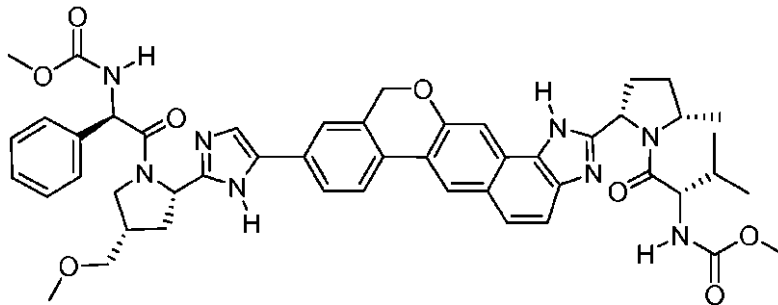
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

化合物 I（例えば、WO2013/075029 および米国特許第 8,575,135 号を参照）は、下記の化学構造：

【化 1】



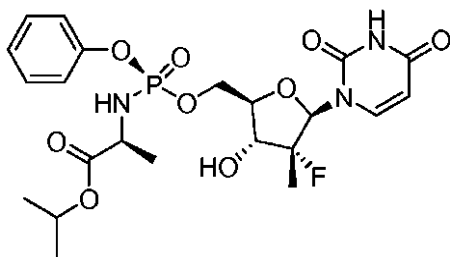
I.

を有する。

【0005】

ソホスビルは、非構造タンパク質 5 B (NS5B) の選択的阻害剤である（例えば、WO2010/132601 および米国特許第 7,964,580 号を参照）。ソホスビルの化学名は、(S)-イソプロピル 2-((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート：

【化 2】



である。

【0006】

本開示の態様は、a) 実質的に非晶質である有効量の化合物 I と、b) 実質的に結晶性である有効量のソホスビルとを含む、医薬組成物に関する。

【0007】

本開示のさらなる態様は、医薬剤形および錠剤に関する。本開示は、C 型肝炎の治療において組合せを使用するための方法も提供する。

【0008】

本明細書において開示されている固体分散体は、化合物 I および / またはソホスビル単独の投与と比較した場合に、バイオアベイラビリティの増大、食物の効果の解消もしくは低減、酸抑制療法との負の薬物-薬物相互作用の低減、患者集団全体にわたる変動性の低減、および / またはより高用量における用量比例の改善の 1 つまたは複数を実証することが企図される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

1. 定義

10

20

30

40

50

本明細書において使用される場合、下記の語および語句は、それらが使用されている文脈に別段の指示がある場合を除き、以下で説明する通りの意味を有することが概して意図されている。

【0010】

本明細書において使用される場合、定量的測定の場合において使用される用語「約」は、指示されている量 $\pm 10\%$ を意味する。例えば、「約2:8」は、 $1.8 \sim 2.2:7.2 \sim 8.8$ を意味する。

【0011】

用語「非晶質」は、材料が分子レベルで長距離秩序を欠いている状態を指し、温度に応じて、固体または液体の物理的特性を呈し得る。典型的には、そのような材料は弁別的なX線回折パターンを与えず、固体の特性を呈しながら、より正式には液体として記載される。加熱すると、状態変化、典型的には二次（ガラス転移）を特徴とする固体から液体特性への変化が起こる。

10

【0012】

用語「結晶性」は、材料が分子レベルで規則正しい内部構造を有し、明確なピークを持つ弁別的なX線回折パターンを与える固相を指す。そのような材料は、十分に加熱されると、液体の特性も呈するが、固体から液体への変化は、相変化、典型的には一次（融点）を特徴とする。

【0013】

用語「実質的に非晶質」は、本明細書において使用される場合、組成物中に存在する化合物の50%超、または55%超、または60%超、または65%超、または70%超、または75%超、または80%超、または85%超、または90%超、または95%超、または99%超が非晶質形態であることを意味するように意図されている。「実質的に非晶質」は、約20%を超えない結晶化度、または約10%を超えない結晶化度、または約5%を超えない結晶化度、または約2%を超えない結晶化度を有する材料も指すことができる。

20

【0014】

用語「実質的に結晶性」は、本明細書において使用される場合、組成物中に存在する化合物の50%超、または55%超、または60%超、または65%超、または70%超、または75%超、または80%超、または85%超、または90%超、または95%超、または99%超が結晶性形態であることを意味するように意図されている。「実質的に結晶性」は、約20%を超えない、または約10%を超えない、または約5%を超えない、または約2%を超えない非晶質形態を有する材料も指すことができる。

30

【0015】

用語「ポリマーマトリックス」は、本明細書において使用される場合、活性剤がマトリックス内に分散しているまたは含まれている1つまたは複数のポリマーを含む組成物を意味するように定義されている。

【0016】

用語「固体分散体」は、噴霧乾燥、溶融（融合）、溶媒、または溶融-溶媒法を含む様々な方法によって調製された固体状態のポリマーマトリックス中における1つまたは複数の活性剤の分散体を指す。

40

【0017】

用語「非晶質固体分散体」は、本明細書において使用される場合、非晶質活性剤およびポリマーを含む安定な固体分散体を指す。「非晶質活性剤」は、非晶質固体分散体が活性剤を実質的に非晶質固体状態形態で含有することを意味している。

【0018】

用語「薬学的に許容される」は、材料が、治療される疾患または状態およびそれぞれの投与経路を考慮して、適度に良識ある医師に患者への材料の投与を回避させる特性を有さないことを示している。例えば、そのような材料は、例えば注射液では本質的に無菌であることが一般に必要とされる。

50

【0019】

用語「担体」は、化合物とともに投与される流動促進剤、希釈剤、アジュバント、賦形剤またはビヒクルを指す。担体の例は、本明細書においておよび「Remington's Pharmaceutical Sciences」、E. W. Martin著においても記載されている。

【0020】

用語「ポリマー」は、重合のプロセスを介して作成された反復構造単位からなる化学化合物または化合物の混合物を指す。本発明において有用な好適なポリマーが全体にわたって記載されている。

【0021】

用語「薬学的に許容されるポリマー」は、治療される疾患または状態およびそれぞれの投与経路を考慮して、適度に良識ある医師に患者への材料の投与を回避させる特性を有さないポリマーを指す。

【0022】

用語「希釈剤」は、送達前に目的の化合物を希釈するために使用される化学化合物を指す。希釈剤は、化合物を安定させるのにも役立つ。希釈剤の非限定的な例は、デンプン、糖、二糖、スクロース、ラクトース、多糖、セルロース、セルロースエーテル、ヒドロキシプロピルセルロース、糖アルコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、微結晶性セルロース、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、リン酸二カルシウム、セルロース、圧縮可能な糖、無水リン酸水素カルシウム、マンニトール、微結晶性セルロースおよび第三リン酸カルシウムを含む。

【0023】

用語「結合剤」は、本明細書において使用される場合、担体の活性および不活性成分と一緒に結合して粘着性および不連続部分を維持するために使用することができる任意の薬学的に許容されるフィルムに関する。結合剤の非限定的な例は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、コポビドンおよびエチルセルロースを含む。

【0024】

用語「崩壊剤」は、固体調製物への添加時に、投与後のその解体または崩壊を容易にし、活性成分を可能な限り効率的に放出させてその迅速な溶解を可能にする物質を指す。崩壊剤の非限定的な例は、トウモロコシデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、微結晶性セルロース、変性コーンスターチ、カルボキシメチルデンプンナトリウム、ポビドン、アルファ化デンプンおよびアルギン酸を含む。

【0025】

用語「滑沢剤」は、錠剤化またはカプセル化プロセス中に、圧縮された粉末塊が機器に付くのを防止するために、粉末混和物に添加される賦形剤を指す。滑沢剤は、金型からの錠剤の取り出しを補助し、粉体流を改善することができる。滑沢剤の非限定的な例は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、シリカ、脂肪、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウムまたはタルク；ならびにラウリン酸、オレイン酸およびC₈/C₁₀脂肪酸を含む脂肪酸等の可溶化剤を含む。

【0026】

用語「フィルムコーティング」は、基質（例えば、錠剤）の表面上の薄く均一なフィルムを指す。フィルムコーティングは、活性成分を光分解から保護するために特に有用である。フィルムコーティングの非限定的な例は、ポリビニルアルコールベースの、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000およびセルロースアセテートフタレートフィルムコーティングを含む。

【0027】

用語「流動促進剤」は、本明細書において使用される場合、錠剤およびカプセル製剤に

10

20

30

40

50

において、錠剤圧縮中の流動特性を改善し、凝固阻止効果を生成するために使用される作用物質を意味するように意図されている。流動促進剤の非限定的な例は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ヒュームドシリカ、デンプン、デンプン誘導体およびベントナイトを含む。

【0028】

用語「有効量」は、以下で定義する通りの治療を必要とする哺乳動物に投与された場合に、そのような治療を実現するのに十分な量を指す。治療有効量は、治療されている患者、患者の体重および年齢、病状の重症度、投与様式等に応じて変動することになり、当業者によって容易に決定され得る。

【0029】

用語「治療」または「治療すること」は、疾患または状態に関する範囲で、疾患または状態が発生するのを防止すること、疾患または状態を阻害すること、疾患または状態を解消すること、および/あるいは疾患または状態の1つまたは複数の症状を和らげることを含む。

【0030】

用語「持続性ウイルス学的著効」は、患者試料（すなわち、血液試料）における、治療の中止後特定の（specific）期間にわたる、ウイルス（すなわち、HCV）の検出可能なRNAの非存在（またはRNAが検出限界を下回る場合）を指す。例えば、4週間でのSVRは、HCV療法を中止後4週間の患者において、RNAが検出されなかった、または検出（detection）限界を下回ったことを示す。

【0031】

用語「%w/w」は、本明細書において使用される場合、成分を含む組成物の総重量に基づく成分の重量を指す。例えば、成分Aが100mgの組成物中に50%w/wの量で存在するならば、成分Aは50mgの量で存在する。

2. 医薬組成物

【0032】

本開示の医薬組成物は、有効量の化合物Iと、実質的に結晶性である有効量のソホスビルとの組合せを提供する。

A. 化合物I

【0033】

化合物Iは以前に記載されており（例えば、WO2013/075029を参照）、その中で記載されている方法によって調製することができる。一実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容されるポリマーによって形成されたポリマーマトリックス内に分散した固体分散体として製剤化された化合物Iを含む。固体分散体の出発材料は、結晶性形態、非晶質形態、その塩、溶媒和物および遊離塩基を含む化合物Iの様々な形態であってよい。一実施形態では、化合物Iは実質的に非晶質である。ある特定の実施形態では、化合物Iは遊離塩基である。

【0034】

溶融押出、噴霧乾燥、凍結乾燥および溶液蒸発を含むがこれらに限定されない、固体分散体を調製するための種々の技術が、当技術分野において周知である。

【0035】

溶融押出は、化合物を熱可塑性担体に埋め込むプロセスである。混合物を昇温および昇圧で加工し、これにより化合物をマトリックス中に分子レベルで分散させて、固体液剤を形成する。押出された材料をさらに加工して、カプセル剤、錠剤および経粘膜系を含む様々な剤形にすることができる。

【0036】

溶液蒸発法では、固体分散体は、化合物を好適な液体溶媒に溶解し、次いで、溶液をポリマーの溶融物に直接組み込み、次いでこれを、透明な溶媒フリーフィルムが残されるまで蒸発させることによって調製することができる。フィルムをさらに乾燥させて、一定重量にする。

10

20

30

40

50

【0037】

凍結乾燥技術では、化合物および担体を共通溶媒に共溶解し、凍結し、昇華させて、凍結乾燥した分子分散体を取得することができる。

【0038】

噴霧乾燥固体分散体では、固体分散体は、a) 化合物およびポリマーを溶媒中で混合して供給溶液を提供し、b) 供給溶液を噴霧乾燥させて固体分散体を提供することによって、作製することができる。

【0039】

化合物 I の噴霧乾燥固体分散体は、湿式および乾式顆粒化製剤等の他の製剤アプローチと比べて改善された *in vivo* および *in vitro* 性能および製造可能性 / 拡張性を提供する。一実施形態では、化合物 I は実質的に非晶質である。ある特定の実施形態では、化合物 I は遊離塩基である。他の実施形態では、化合物 I は非晶質遊離塩基である。

10

【0040】

固体分散体のためのポリマーの選択は、溶液中における化合物 I の安定性および物理的特徴に基づく。ポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコール (Soluplus (登録商標)) およびコポビドン固体分散体は、いずれも適正な安定性および物理的特徴を示した。一実施形態では、固体分散体において使用されるポリマーは、ポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコール (Soluplus (登録商標)) またはコポビドンである。したがって、ある特定の実施形態では、固体分散体において使用されるポリマーは、ポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコール (Soluplus (登録商標)) である。別の実施形態では、固体分散体において使用されるポリマーは、コポビドンである。

20

【0041】

一実施形態では、化合物 I の固体分散体において使用されるポリマーは、親水性である。親水性ポリマーの非限定的な例は、多糖、ポリペプチド; メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレートおよびヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース誘導体; ポビドン、コポビドン、ヒプロメロース、ピロキシリン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ならびにメタクリル酸コポリマーを含む。

30

【0042】

さらなる実施形態では、ポリマーは非イオン性である。非イオン性ポリマーは、スクリーニング溶解度実験において有益性を示した。非イオン性ポリマーの非限定的な例は、ヒプロメロース、コポビドン、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ピロキシリン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコール (Soluplus (登録商標)) を含む。

【0043】

別の実施形態では、ポリマーはイオン性である。イオン性ポリマーの例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレートおよびメタクリル酸コポリマーを含む。

40

【0044】

さらなる実施形態では、ポリマーは、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、Soluplus (登録商標)、コポビドンおよびポビドンからなる群から選択される。具体的な実施形態では、ポリマーはコポビドンである。別の具体的な実施形態では、ポリマーはポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコール (Soluplus (登録商標)) である。

【0045】

ある特定の実施形態では、化合物 I 対ポリマーの重量比は、約 5 : 1 から約 1 : 5 であ

50

る。さらなる実施形態では、化合物 I 対ポリマーの重量比は、約 5 : 1 から約 1 : 4、または約 5 : 1 から約 1 : 3、または約 5 : 1 から約 1 : 2、または約 2 : 1 から約 1 : 2、または約 2 : 1 から約 1 : 1 である。具体的な実施形態では、化合物 I 対ポリマーの重量比は、約 1 : 1 である。別の実施形態では、化合物 I 対ポリマーの重量比は、約 1 : 2 である。さらなる実施形態では、化合物 I 対ポリマーの重量比は、約 5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1、1 : 1、1 : 5、1 : 4、1 : 3、または 1 : 2 である。

【0046】

化合物 I の固体分散体は、医薬組成物中に治療有効量で存在し得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、約 1 % から約 40 % w / w の化合物 I の固体分散体を含む。さらなる実施形態では、組成物は、約 1 % から約 35 % w / w、または約 1 % から約 30 % w / w、または約 1 % から約 25 % w / w、または約 1 % から約 20 % w / w の化合物 I の固体分散体を含む。具体的な実施形態では、医薬組成物は、約 8 . 3 % w / w の化合物 I の固体分散体を含む。さらなる具体的な実施形態では、医薬組成物は、約 20 % の化合物 I の固体分散体を含む。さらなる実施形態では、医薬組成物は、約 1 % w / w、約 5 % w / w、約 8 % w / w、約 10 % w / w、約 20 % w / w、約 25 % w / w、約 30 % w / w、約 35 % w / w、約 40 % w / w、または約 45 % w / w の化合物 I の固体分散体を含む。

10

【0047】

化合物 I は、医薬組成物中に治療有効量で存在し得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、約 0 . 1 % から約 50 % w / w の化合物 I を含む。さらなる実施形態では、組成物は、約 0 . 1 % から約 40 % w / w、または約 0 . 1 % から約 35 % w / w、または約 0 . 5 % から約 25 % w / w、または約 0 . 5 % から約 20 % w / w、または約 0 . 5 % から約 15 % w / w、または約 0 . 5 % から約 10 % w / w の化合物 I を含む。さらなる実施形態では、医薬組成物は、約 0 . 1 % w / w、0 . 5 % w / w、1 % w / w、2 % w / w、4 % w / w、5 % w / w、約 7 % w / w、約 10 % w / w、約 12 % w / w、約 15 % w / w、約 17 % w / w、約 20 % w / w、約 25 % w / w、約 30 % w / w、約 35 % w / w、約 40 % w / w、または約 45 % w / w の化合物 I を含む。具体的な実施形態では、医薬組成物は、約 4 . 2 % w / w の化合物 I を含む。別の具体的な実施形態では、医薬組成物は、約 10 % w / w の化合物 I を含む。

20

【0048】

上記で注記した通り、化合物 I をポリマーと混合した後、次いで、混合物を溶媒中で可溶化することができる。溶解度、ガラス転移温度、粘度および分子量等の薬物および/またはポリマー特性に基づき、適切な溶媒を選択することは、当業者の技量内である。許容される溶媒は、水、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、塩素化溶媒、エタノール、ジクロロメタンおよびメタノールを含むがこれらに限定されない。一実施形態では、溶媒は、エタノール、ジクロロメタンおよびメタノールからなる群から選択される。さらなる実施形態では、溶媒はエタノールまたはメタノールである。具体的な実施形態では、溶媒はエタノールである。

30

【0049】

溶媒により化合物およびポリマー混合物を可溶化したら、次いで、混合物を噴霧乾燥させてよい。噴霧乾燥は、液体供給原料を、加熱したプロセスガス流とともに乾燥室内に液滴に分散して、溶媒除去を補助し、粉末生成物を生成する、周知のプロセスである。好適な噴霧乾燥パラメータは当技術分野において公知であり、噴霧乾燥のための適切なパラメータを選択することは当業者の知識内である。標的供給濃度は、概して約 10 から約 50 % であり、約 20 % の標的および約 1 から約 300 c P、または約 1 から約 80 c P、または約 4 から 60 c P の粘度である。噴霧乾燥装置の入口温度は、典型的には約 50 ~ 190 であり、一方、出口温度は約 30 ~ 90 である。二流体ノズルおよび水 (hydrolic) 圧ノズルを使用して、化合物 I を噴霧乾燥させることができる。二流体ノズルガス流は約 1 ~ 100 kg / 時であってよく、水圧ノズル流は約 15 ~ 300 kg / 時であってよく、室ガス流は約 25 ~ 2500 kg / 時であってよい。噴霧乾燥材料は

40

50

、典型的には、約200 μm未満、もしくは約120 μm未満、もしくは約70から約80 μm、または一部の事例では、約25 μm未満の粒径(D₉₀)を有する。一部の事例では、粒径をさらに低減させることを所望するならば、ミリングステップを使用してよい。噴霧乾燥法および非晶質分散体を形成するための他の技術のさらなる記載は、米国特許第6,763,607号および米国特許公開第2006-0189633号において提供されており、これらのそれぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0050】

エタノールからの噴霧乾燥は、噴霧乾燥室における材料蓄積なしに、広範囲の噴霧乾燥出口温度にわたって高収率をもたらした。さらに、化合物Iは、エタノール性供給溶液中における良好な化学安定性を実証した。

B. ソホスブビル

【0051】

ソホスブビルは、米国特許第7,964,580号ならびに米国特許公開第2010/0016251号、同第2010/0298257号、同第2011/0251152号および同第2012/0107278号において以前に記載されている。ソホスブビルは、本明細書において記載されている医薬組成物において、実質的に結晶性として提供される。ソホスブビルの結晶性形態を調製する例は、米国特許公開第2010/0298257号および同第2011/0251152号において開示されており、これらはいずれも参照により組み込まれる。ソホスブビルの結晶性形態、形態1~6は、米国特許公開第2010/0298257号および同第2011/0251152号において記載されており、これらはいずれも参照により組み込まれる。ソホスブビルの形態1~6は、それらの中で開示されているXRPD法に従って測定された、下記の特徴的なX線粉末回折(XRPD)パターン2値を有する：

- (1) 約：7.5、9.6および18.3° 2 ± 0.2で2 反射(形態1)；
- (2) 約：5.0、7.3および18.1° 2 ± 0.2で2 反射(形態1)；
- (3) 約：6.9、24.7および25.1° 2 ± 0.2で2 反射(形態2)；
- (4) 約：19.7、20.6および24.6° 2 ± 0.2で2 反射(形態3)；
- (5) 約：5.0、6.8および24.9° 2 ± 0.2で2 反射(形態4)；
- (6) 約：5.2、6.6および19.1° 2 ± 0.2で2 反射(形態5)；および
- (7) 約：6.1、20.1および20.8° 2 ± 0.2で2 反射(形態6)。

【0052】

形態6は、上記の特許公報において記載されている通り、例えば米国食品医薬品局等によって、形態2と呼ばれる場合がある。形態1および6は、代替として、米国特許公開第2010/0298257号および同第2011/0251152号において開示されている方法に従って測定される通り、下記の特徴的なXRPDパターン2値を特徴とする：

- (1) 約：5.0および7.3° 2 ± 0.2で2 反射(形態1)；および
- (2) 約：6.1および12.7° 2 ± 0.2で2 反射(形態6)。

【0053】

一実施形態では、結晶性ソホスブビルは、約：

- (1) 7.5、9.6および18.3° 2 ± 0.2；(形態1A)
- (2) 5.0、7.3および18.1° 2 ± 0.2；(形態1B)
- (3) 6.9、24.7および25.1° 2 ± 0.2；(形態2)
- (4) 19.7、20.6および24.6° 2 ± 0.2；(形態3)
- (5) 5.0、6.8および24.9° 2 ± 0.2；(形態4)
- (6) 5.2、6.6および19.1° 2 ± 0.2；(形態5)または
- (7) 6.1、20.1および20.8° 2 ± 0.2；(形態6)

でXRPD 2 反射(° 2 ± 0.2)を有する。

【0054】

ある特定の実施形態では、結晶性ソホスブビルは、約：

10

20

30

40

50

(1) 5.2、7.5、9.6、16.7、18.3および22.2° 2 ± 0.2 (形態1) ;

(2) 5.0、7.3、9.4および18.1° 2 ± 0.2 (形態1) ;

(3) 4.9、6.9、9.8、19.8、20.6、24.7、25.1および26.1° 2 ± 0.2 (形態2) ;

(4) 6.9、9.8、19.7、20.6および24.6° 2 ± 0.2 (形態3) ;

(5) 5.0、6.8、19.9、20.6、20.9および24.9° 2 ± 0.2 (形態4) ;

(6) 5.2、6.6、7.1、15.7、19.1および25.0° 2 ± 0.2 (形態5) ; または

(7) 6.1、8.2、10.4、12.7、17.2、17.7、18.0、18.8、19.4、19.8、20.1、20.8、21.8および23.3° 2 ± 0.2 (形態6)

でXRPD2 反射を有する。

【0055】

さらなる実施形態では、結晶性ソホスブピルは、約：6.1、8.2、10.4、12.7、17.2、17.7、18.0、18.8、19.4、19.8、20.1、20.8、21.8および23.3° 2 ± 0.2でXRPD2 反射を有する。またさらなる実施形態では、結晶性ソホスブピルは、約：6.1および12.7° 2 ± 0.2でXRPD2 反射を有する。

【0056】

ソホスブピルは、医薬組成物中に治療有効量で存在してよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、約10%から約70% w/wのソホスブピルを含む。さらなる実施形態では、組成物は、約15%から約65% w/w、または約20%から約60% w/w、または約25%から約55% w/w、または約30%から約50% w/w、または約35%から約45% w/wのソホスブピルを含む。さらなる実施形態では、医薬組成物は、約10% w/w、約15% w/w、約20% w/w、約25% w/w、約30% w/w、約35% w/w、約40%、約45% w/w、約50% w/w、約55% w/w、約60% w/w、約65% w/w、または約70% w/w、または約75% w/wを含む。具体的な実施形態では、医薬組成物は、約40% w/wのソホスブピルを含む。別の具体的な実施形態では、医薬組成物は、約67% w/wのソホスブピルを含む。

C. 賦形剤

【0057】

本開示に従って提供される医薬組成物は、通常、経口で投与される。したがって、本開示は、本明細書において記載されている化合物Iを含む固体分散体およびソホスブピルと、不活性固体希釈剤および充填剤；滅菌水溶液および種々の有機溶媒を含む希釈剤；浸透エンハンサー、可溶化剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、流動促進剤、アジュバントならびにそれらの組合せを含むがこれらに限定されない1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む、医薬組成物を提供する。そのような組成物は、薬学分野において周知の様式で調製される(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia、PA 第17版(1985年)；およびModern Pharmaceuticals、Marcel Dekker, Inc.、第3版(G.S. BankerおよびC.T. Rhodes編)を参照)。

【0058】

医薬組成物は、経口投与によって単回または複数回用量のいずれかで投与され得る。投与は、カプセル剤、錠剤等を介するものであってよい。一実施形態では、化合物Iは錠剤の形態である。さらなる実施形態では、錠剤は圧縮錠剤である。本明細書において記載されている固体を含む医薬組成物を作製する際、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈され、かつ/または、カプセル剤、錠剤、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であってよい

10

20

30

40

50

そのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として役に立つ場合、賦形剤は、固体、半固体または液体材料（上記の通り）の形態であり、これは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒質として作用する。

【0059】

医薬組成物は、即時放出または持続放出用に製剤化されてよい。「持続放出製剤」は長期にわたって治療剤を体内にゆっくり放出するように設計された製剤であるのに対し、「即時放出製剤」は短期にわたって治療剤を体内に急速に放出するように設計された製剤である。一部の場合では、即時放出製剤は、治療剤が体内の所望の標的（例えば、胃）に到達したときにしか放出されないようにコーティングされていてよい。具体的な実施形態では、医薬組成物は、即時放出用に製剤化される。

10

【0060】

医薬組成物は、希釈剤、結合剤、充填剤、流動促進剤、崩壊剤、滑沢剤、可溶化剤およびそれらの組合せ等の医薬賦形剤をさらに含み得る。好適な賦形剤のいくつかの例は本明細書において記載されている。医薬組成物が錠剤に製剤化される場合、錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、または、消化管における崩壊および吸着を遅延させ、それにより、より長期にわたって持続作用を提供するために、マイクロカプセル化を含む公知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を単独でまたはワックスとともに用いてよい。

20

【0061】

一実施形態では、医薬組成物は、リン酸ニカルシウム、セルロース、圧縮可能な糖、無水リン酸水素カルシウム、ラクトース、ラクトース一水和物、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン、第三リン酸カルシウムおよびそれらの組合せからなる群から選択される希釈剤を含む。

30

【0062】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、ラクトース一水和物を、約0から約60% w/w、または約0から約45% w/w、または約5から約40% w/w、または約5から約35% w/w、または約5から約25% w/w、または約10から約20% w/wの量で含む。具体的な実施形態では、ラクトース一水和物は、約0% w/wで、約5% w/wで、約10% w/wで、約15% w/wで、約20% w/wで、約25% w/wで、約30% w/wで、約35% w/wで、約40% w/wで、約45% w/wで、または約50% w/wで存在する。

40

【0063】

またさらなる実施形態では、医薬組成物は、微結晶性セルロースを、約1から約40% w/w、または約1から約35% w/w、または約5から約35% w/w、または約15から約35% w/w、または約20から約35% w/wの量で含む。具体的な実施形態では、微結晶性セルロースは、約5%、または約10%、または約15%、または約20%、または約25%、または約30%、または約35%、または約40% w/wの量で存在する。

50

【0064】

他の実施形態では、医薬組成物は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、微結晶性セルロース、変性コーンスターチ、ポビドン、アルファ化デンプン、デンプンゲリコール酸ナトリウムおよびそれらの組合せからなる群から選択される崩壊剤を含む。

【0065】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、クロスカルメロースナトリウムを、約1から約20% w/w、または約1から約15% w/w、または約1から約10% w/w、または約1から約8% w/w、または約2から約8% w/wの量で含む。具体的な実施形態では、クロスカルメロースナトリウムは、約1%、または約3%、または約6%、または約8%、または約10%、または約13%、または約15% w/wの量で存在する。さらなる具体的な実施形態では、クロスカルメロースナトリウムは約5% w/wの量である。別

60

の具体的な実施形態では、クロスカルメロースナトリウムは約 3 % w / w の量である。

【 0 0 6 6 】

他の実施形態では、医薬組成物は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、デンプン、デンプン誘導体およびそれらの組合せからなる群から選択される流動促進剤を含む。

【 0 0 6 7 】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、コロイド状二酸化ケイ素を、約 0 から約 5 % w / w、または約 0 から約 4 . 5 % w / w、または約 0 から約 4 % w / w、または約 0 . 5 から約 5 . 0 % w / w、または約 0 . 5 から約 3 % w / w、または約 0 . 5 から約 2 % w / w、または約 0 . 5 から約 1 . 5 % w / w の量で含む。具体的な実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は、約 0 % w / w、0 . 1 % w / w、0 . 5 % w / w、0 . 7 5 % w / w、1 . 2 5 % w / w、1 . 5 % w / w、または 2 % w / w の量で存在する。さらなる具体的な実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は約 1 % w / w の量で存在する。別の具体的な実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素は約 0 % w / w の量で存在する。

10

【 0 0 6 8 】

他の実施形態では、医薬組成物は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルクおよびそれらの組合せからなる群から選択される滑沢剤を含む。

【 0 0 6 9 】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、ステアリン酸マグネシウムを、約 0 . 1 から約 3 % w / w、または約 0 . 1 から約 2 . 5 % w / w、または約 0 . 5 から約 3 % w / w、または約 0 . 5 から約 2 . 5 % w / w、または約 0 . 5 から約 2 % w / w、または約 1 から約 3 % w / w、または約 1 から約 2 % w / w の量で含む。具体的な実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは、約 0 . 1 %、または約 0 . 5、または約 1 %、または約 1 . 5 %、または約 2 %、または約 2 . 5 %、または約 3 % w / w の量で存在する。さらなる具体的な実施形態では、ステアリン酸マグネシウムは約 1 . 5 % w / w の量である。

20

【 0 0 7 0 】

一実施形態では、医薬組成物は、a) 約 3 0 から約 5 0 % w / w のソホスブビルと、b) 約 1 から約 4 5 % w / w の、化合物 I を含む固体分散体とを含む。関連する実施形態では、組成物は、a) 約 4 0 % w / w のソホスブビルと、b) 約 2 0 % w / w の、化合物 I を含む固体分散体とを含む。またさらなる関連する実施形態では、組成物は、a) 約 5 から約 4 0 % w / w の微結晶性セルロースと、b) 約 1 から約 1 0 % w / w のクロスカルメロースナトリウムと、c) 約 0 . 1 から約 3 % w / w のステアリン酸マグネシウムとをさらに含む。別の実施形態では、組成物は、a) 約 6 7 % w / w のソホスブビルと、b) 約 8 % w / w の、化合物 I を含む固体分散体とを含む。さらに別の実施形態では、組成物は、a) 約 5 から約 2 5 % w / w の微結晶性セルロースと、b) 約 1 から約 1 0 % w / w のクロスカルメロースナトリウムと、c) 約 0 . 1 から約 3 % w / w のステアリン酸マグネシウムとをさらに含む。

30

3 . 医薬剤形

【 0 0 7 1 】

本開示は、本明細書において記載されている医薬組成物または剤形を含む、錠剤、丸剤等を提供する。本開示の錠剤または丸剤は、長期の作用の利点を生じさせる剤形を提供するため、または胃の酸条件から保護するために、コーティングされていてよい。錠剤は、先述の通り、即時放出用に製剤化されていてよい。ある特定の実施形態では、錠剤はフィルムコーティングを含む。フィルムコーティングは、光分解を限定するために有用である。好適なフィルムコーティングは、市販の調製物の日常的なスクリーニングによって選択される。一実施形態では、フィルムコーティングはポリビニルアルコールベースのコーティングである。

40

【 0 0 7 2 】

錠剤は、単層または二層錠剤に製剤化されてよい。典型的には、単層錠剤は、単一の均一層中に共混合された活性成分（すなわち、化合物 I およびソホスブビル）を含む。単層

50

錠剤を作製するために、例示的な方法は、共混和（または二顆粒化（*bi-granulation*））および共乾式（*codry*）顆粒化を含むがこれらに限定されない。共混和顆粒化は、賦形剤による各活性成分の別個の乾式顆粒化、続いて2つの顆粒化を一緒にする混和からなる多段階プロセスである。共乾式顆粒化は、活性成分および賦形剤の両方を一緒に乾式顆粒化することを含む。

【0073】

二層錠剤は、別個の層中に活性成分（すなわち、化合物Iおよびソホスブピル）を含み、賦形剤および1つの活性成分（すなわち、化合物I）を含む混和物を作製し、第2の活性成分（すなわち、ソホスブピル）および賦形剤を含む別個の混和物を作製することによって作製することができる。次いで、1つの混和物を予め圧縮してよく、その後、第2の混和物を、第1の予め圧縮した混和物の頂部に添加してよい。得られた錠剤は2つの別個の層を含み、各層は異なる活性成分を含む。

10

【0074】

一実施形態では、錠剤は、a) 約30から約70% w/wのソホスブピルと、b) 約1から約45% w/wの、化合物Iを含む固体分散体とを含む。関連する実施形態では、錠剤は、a) 約40% w/wのソホスブピルと、b) 約20% w/wの、化合物Iを含む固体分散体とを含む。関連する実施形態では、錠剤は、a) 約67% w/wのソホスブピルと、b) 約8% w/wの、化合物Iを含む固体分散体とを含む。さらなる実施形態では、錠剤は、a) 約300から約500mgのソホスブピルと、b) 約5から約150mgの化合物Iとを含む。またさらなる実施形態では、錠剤は、a) 約400mgのソホスブピルと、b) 約100mgの化合物Iとを含む。またさらなる実施形態では、錠剤は、a) 約400mgのソホスブピルと、b) 約25mgの化合物Iとを含む。関連する実施形態では、錠剤は、a) 約5から約40% w/wの微結晶性セルロースと、b) 約1から約10% w/wのクロスカルメロスナトリウムと、c) 約0.1から約3% w/wのステアリン酸マグネシウムとをさらに含む。別の関連する実施形態では、錠剤は、a) 約15から約40% w/wの微結晶性セルロースと、b) 約1から約10% w/wのクロスカルメロスナトリウムと、c) 約0.1から約3% w/wのステアリン酸マグネシウムとをさらに含む。

20

【0075】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている医薬組成物は、単位剤形または医薬剤形に製剤化される。用語「単位剤形」または「医薬剤形」は、各単位が、所望の治療効果を生成するために算出された所定量の活性材料を好適な医薬賦形剤（例えば、錠剤またはカプセル剤）と会合させて含有する、ヒト患者および他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な物理的に不連続な単位を指す。化合物は、概して、薬学的有効量で投与される。一部の実施形態では、各投薬量単位は、1mgから2gの化合物Iを含有する。他の実施形態では、医薬剤形は、約1から約450mg、または約5から約300mg、または約5から約150mg、または約5から約100mg、または約5から約50mg、または約5から約25mg、または約50から約150mg、または約5から約10mg、または約70から約120mg、または約90から約110mgを含む。具体的な実施形態では、医薬剤形は、約5、または約10、または約15、または約25、または約50、または約100、または約150、または約200、または約250、または約300、または約450、または約600mgの化合物Iを含む。さらなる具体的な実施形態では、医薬剤形は、約25mgの化合物Iを含む。またさらなる具体的な実施形態では、医薬剤形は、約100mgの化合物Iを含む。

30

40

【0076】

他の実施形態では、医薬剤形は、約1mgから約3gのソホスブピルを含む。他の実施形態では、医薬剤形は、約1から約800mg、または約100から約700mg、または約200から約600mg、または約300から約500mg、または約350から約450mgのソホスブピルを含む。具体的な実施形態では、医薬剤形は、約50、または約100、または約150、または約200、または約250、または約300、または

50

約 350、または約 450、または約 500、または約 550、または約 600、または約 650、または約 700、または約 750、または約 800 mg のソホスブビルを含む。さらなる具体的な実施形態では、医薬剤形は、約 400 mg のソホスブビルを含む。しかしながら、実際に投与される化合物 I および / またはソホスブビルの量は、通常、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対活性、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度等を含む関連の状況を考慮して、内科医によって決定されることが理解されるであろう。

【0077】

具体的な実施形態では、医薬剤形は、約 400 mg のソホスブビルおよび約 100 mg の化合物 I を含む。別の具体的な実施形態では、医薬剤形は、約 400 mg のソホスブビルおよび約 25 mg の化合物 I を含む。

10

【0078】

一実施形態では、医薬組成物、あるいは、医薬剤形または錠剤は、1 : 1 のポリマー : 化合物 I 比を含む固体分散体に製剤化された約 100 mg の化合物 I、約 400 mg の結晶性ソホスブビル、約 5 から約 40 % w / w の量の微結晶性セルロース、約 1 から約 10 % w / w の量のクロスカルメロースナトリウム、および約 0.1 から約 3 % w / w の量のステアリン酸マグネシウムを含む。一実施形態では、ポリマーはコポビドンである。

【0079】

別の実施形態では、医薬組成物、あるいは、医薬剤形または錠剤は、1 : 1 のポリマー : 化合物 I 比を含む固体分散体に製剤化された約 25 mg の化合物 I、約 400 mg の結晶性ソホスブビル、約 5 から約 25 % w / w の量の微結晶性セルロース、約 1 から約 10 % w / w の量のクロスカルメロースナトリウム、および約 0.1 から約 3 % w / w の量のステアリン酸マグネシウムを含む。一実施形態では、ポリマーはコポビドンである。

20

【0080】

さらなる実施形態では、本明細書において記載されている医薬組成物、医薬剤形または錠剤には、負の薬物 - 薬物相互作用がない。

4. 使用方法

【0081】

本明細書において記載されている化合物 I およびソホスブビルの固体分散体、医薬組成物、医薬剤形および錠剤は、C 型肝炎ウイルス (HCV) に罹患している患者に、経口投与により、日用量で投与される。一実施形態では、患者はヒトである。

30

【0082】

一実施形態では、本明細書において記載されている化合物 I およびソホスブビルの固体分散体、医薬組成物、医薬剤形および錠剤は、遺伝子型 1 HCV 感染患者、遺伝子型 2 HCV 感染患者、遺伝子型 3 HCV 感染患者、遺伝子型 4 HCV 感染患者、遺伝子型 5 HCV 感染患者および / または遺伝子型 6 HCV 感染患者の 1 または複数进行治疗するのに有効である。一実施形態では、本明細書において記載されている化合物 I およびソホスブビルの固体分散体、医薬組成物、医薬剤形および錠剤は、遺伝子型 1 a および / または遺伝子型 1 b を含む遺伝子型 1 HCV 感染患者进行治疗するのに有効である。別の実施形態では、本明細書において記載されている化合物 I およびソホスブビルの固体分散体、医薬組成物、医薬剤形および錠剤は、遺伝子型 2 a、遺伝子型 2 b、遺伝子型 2 c および / または遺伝子型 2 d を含む遺伝子型 2 HCV 感染患者进行治疗するのに有効である。別の実施形態では、本明細書において記載されている化合物 I およびソホスブビルの固体分散体、医薬組成物、医薬剤形および錠剤は、遺伝子型 3 a、遺伝子型 3 b、遺伝子型 3 c、遺伝子型 3 d、遺伝子型 3 e および / または遺伝子型 3 f を含む遺伝子型 3 HCV 感染患者进行治疗するのに有効である。別の実施形態では、本明細書において記載されている化合物 I およびソホスブビルの固体分散体、医薬組成物、医薬剤形および錠剤は、遺伝子型 4 a、遺伝子型 4 b、遺伝子型 4 c、遺伝子型 4 d、遺伝子型 4 e、遺伝子型 4 f、遺伝子型 4 g、遺伝子型 4 h、遺伝子型 4 i および / または遺伝子型 4 j を含む遺伝子型 4 HCV 感染患者进行治疗するのに有効である。別の実施形態では、本明細書において記載されている化合物

40

50

I およびソホスブピルの固体分散体、医薬組成物、医薬剤形および錠剤は、遺伝子型 5 a を含む遺伝子型 5 H C V 感染患者を治療するのに有効である。別の実施形態では、本明細書において記載されている化合物 I およびソホスブピルの固体分散体、医薬組成物、医薬剤形および錠剤は、遺伝子型 6 a を含む遺伝子型 6 H C V 感染患者を治療するのに有効である。一実施形態では、本明細書において記載されている化合物 I およびソホスブピルの固体分散体、医薬組成物、医薬剤形および錠剤は、すべての遺伝子型およびその薬物耐性変異株にわたって有用であることを意味する、汎遺伝子型である。

【 0 0 8 3 】

一実施形態では、本明細書において記載されている化合物 I およびソホスブピルの医薬組成物、医薬剤形または錠剤は、単独で、または H C V を治療するための 1 つもしくは複数の治療剤 (H C V N S 3 プロテアーゼ阻害剤または H C V N S 5 B ポリメラーゼの阻害剤等) と組み合わせてのいずれかで、約 2 4 週間にわたって、約 1 6 週間にわたって、または約 1 2 週間またはそれ未満にわたって投与される。さらなる実施形態では、化合物 I およびソホスブピルの医薬組成物、医薬剤形または錠剤は、単独で、または H C V を治療するための 1 つもしくは複数の治療剤 (H C V N S 3 プロテアーゼ阻害剤または H C V N S 5 B ポリメラーゼの阻害剤等) と組み合わせてのいずれかで、約 2 4 週間またはそれ未満、約 2 2 週間またはそれ未満、約 2 0 週間またはそれ未満、約 1 8 週間またはそれ未満、約 1 6 週間またはそれ未満、約 1 2 週間またはそれ未満、約 1 0 週間またはそれ未満、約 8 週間またはそれ未満、約 6 週間またはそれ未満、または約 4 週間またはそれ未満にわたって投与される。医薬組成物、医薬剤形または錠剤は、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日おきに 1 回、週に 2 回、週に 3 回、週に 4 回、または週に 5 回、投与されてよい。

10

20

【 0 0 8 4 】

さらなる実施形態では、持続性ウイルス学的著効は、約 2 4 週間で、約 2 0 週間で、約 1 6 週間で、約 1 2 週間で、約 1 0 週間で、約 8 週間で、約 6 週間で、または約 4 週間で、または約 4 か月で、または約 5 か月で、または約 6 か月で、または約 1 年で、または約 2 年で達成される。

【 0 0 8 5 】

一実施形態では、日用量は、錠剤の形態で投与される 2 5 m g の化合物 I および 4 0 0 m g のソホスブピルである。さらなる実施形態では、日用量は、a) 約 5 0 から約 7 0 % w / w のソホスブピルと、b) 約 1 から約 4 5 % w / w の、化合物 I を含む固体分散体と、c) 約 5 から約 2 5 % w / w の微結晶性セルロースと、d) 約 1 から約 1 0 % w / w のクロスカルメロースナトリウムと、e) 約 0 . 1 から約 3 % w / w のステアリン酸マグネシウムとを含む、錠剤である。

30

【 0 0 8 6 】

一実施形態では、日用量は、錠剤の形態で投与される 1 0 0 m g の化合物 I および 4 0 0 m g のソホスブピルである。さらなる実施形態では、日用量は、a) 約 3 0 から約 5 0 % w / w のソホスブピルと、b) 約 1 から約 4 5 % w / w の、化合物 I を含む固体分散体と、c) 約 5 から約 4 0 % w / w の微結晶性セルロースと、d) 約 1 から約 1 0 % w / w のクロスカルメロースナトリウムと、e) 約 0 . 1 から約 3 % w / w のステアリン酸マグネシウムとを含む、錠剤である。

40

【 0 0 8 7 】

さらなる実施形態では、患者は肝硬変にも罹患している。またさらなる実施形態では、患者は肝硬変に罹患 (s u f f e r e i n g) していない。

5 . 組合せ療法

【 0 0 8 8 】

本明細書で記載されている方法において、方法は、H C V および H I V 感染症等の他の状態を治療するための別の治療剤の投与をさらに含み得る。一実施形態では、好適な追加の治療剤の非限定的な例は、1 つまたは複数のインターフェロン、リバビリンまたはその類似体、H C V N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝臓

50

保護剤、HCV NS5Bポリメラーゼのヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤、HCV NS5A阻害剤、TLR-7アゴニスト、シクロフィリン(cyclophilin)阻害剤、HCV IRES阻害剤、薬物動態エンハンサー、およびHCVを治療するための他の薬物または治療剤を含む。

【0089】

より具体的には、追加の治療剤は、

- 1) インターフェロン、例えば、ペグ化rIFN-アルファ2b(PEG-イントロン)、ペグ化rIFN-アルファ2a(ペガシス)、rIFN-アルファ2b(イントロンA)、rIFN-アルファ2a(ロフェロン-A)、インターフェロンアルファ(MOR-22、OPC-18、アルファフェロン、アルファナチブ、マルチフェロン、スバリン)、インターフェロンアルファコン-1(インファーゲン)、インターフェロンアルファ-n1(ウェルフェロン)、インターフェロンアルファ-n3(アルフェロン)、インターフェロン-ベータ(アボネックス、DL-8234)、インターフェロン-オメガ(オメガDUROS、バイオメド510)、アルブインターフェロンアルファ-2b(アルブフェロン)、IFNアルファ-2bXL、BLX-883(ロクテロン)、DA-3021、グリコシル化インターフェロンアルファ-2b(AVI-005)、PEG-インファーゲン、ペグ化インターフェロンラムダ-1(ペグ化IL-29)およびベレロフォン;
- 2) リバビリンおよびその類似体、例えば、リバビリン(レベトール、コペガス)およびタリバビリン(ピラミジン);
- 3) HCV NS3プロテアーゼ阻害剤、例えば、ボセブレビル(SCH-503034、SCH-7)、テラブレビル(VX-950)、TMC435350、BI-1335、BI-1230、MK-7009、VBY-376、VX-500、GS-9256、GS-9451、BMS-605339、PHX-1766、AS-101、YH-5258、YH5530、YH5531、ABT-450、ACH-1625、ITMN-191、MK5172、MK6325およびMK2748;
- 4) アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤、例えば、セルゴシビル(MX-3253)、ミグリトールおよびUT-231B;
- 5) 肝臓保護剤、例えば、エムリカサン(emicasan)(IDN-6556)、ME-3738、GS-9450(LB-84451)、シリビニン(silibinin)およびMitoQ;
- 6) HCV NS5Bポリメラーゼのヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、例えば、R1626、R7128(R4048)、IDX184、IDX-102、BCX-4678、パロピシタピン(NM-283)、MK-0608およびINX-189(現在はBMS986094);
- 7) HCV NS5Bポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤、例えば、PF-868554、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、GS-9190、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796(ネスブビル)、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125、ABT-072、ABT-333、GS-9669、PSI-7792およびGS-9190;
- 8) HCV NS5A阻害剤、例えば、GS-5885、AZD-2836(A-831)、BMS-790052、ACH-3102、ACH-2928、MK8325、MK4882、MK8742、PSI-461、IDX719、ABT-267およびA-689;
- 9) TLR-7アゴニスト、例えば、イミキモド、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848(DSP-3025)およびSM-360320;
- 10) シクロフィリン阻害剤、例えば、DEBIO-025、SCY-635およびNI

10

20

30

40

50

M 8 1 1 ;

1 1) H C V I R E S 阻 害 剤、例 え ば、M C I - 0 6 7 ;

1 2) 薬 物 動 態 エ ン ハ ン サ ー、例 え ば、B A S - 1 0 0、S P I - 4 5 2、P F - 4 1 9
4 4 7 7、T M C - 4 1 6 2 9、G S - 9 3 5 0、G S - 9 5 8 5 お よ び ロ キ シ ス ロ マ イ
シ ン (r o x y t h r o m y c i n) ; なら び に

1 3) H C V を 治 療 す る た め の 他 の 薬 物、例 え ば、チ モ シ ン ア ル ファ 1 (ザ ダ キ シ ン)、
ニ タ ゾ キ サ ニ ド (ア リ ネ ア、N T Z)、B I V N - 4 0 1 (ビ ロ ス タ ッ ト)、P Y N - 1
7 (ア ル チ レ ッ ク ス)、K P E 0 2 0 0 3 0 0 2、ア ク チ ロ ン (C P G - 1 0 1 0 1)、
G S - 9 5 2 5、K R N - 7 0 0 0、シ バ シ ー ル、G I - 5 0 0 5、X T L - 6 8 6 5、
B I T 2 2 5、P T X - 1 1 1、I T X 2 8 6 5、T T - 0 3 3 i、A N A 9 7 1、N O
V - 2 0 5、タ ル バ シ ン、E H C - 1 8、V G X - 4 1 0 C、E M Z - 7 0 2、A V I 4
0 6 5、B M S - 6 5 0 0 3 2、B M S - 7 9 1 3 2 5、バ ビ ッ キ シ マ プ、M D X - 1 1
0 6 (O N O - 4 5 3 8)、オ グ ル ファ ニ ド お よ び V X - 4 9 7 (メ リ メ ポ ジ プ)
か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ 得 る。

10

【 0 0 9 0 】

別 の 実 施 形 態 で は、本 明 細 書 に お い て 記 載 さ れ て い る 医 薬 組 成 物 と 組 み 合 わ せ て 使 用 さ
れ る 追 加 の 治 療 剤 は、本 明 細 書 に お い て 記 載 さ れ て い る 医 薬 組 成 物 と 組 み 合 わ せ て 使 用 し
た 場 合 に 治 療 効 果 を 有 す る 任 意 の 作 用 物 質 で あ っ て よ い。例 え ば、本 明 細 書 に お い て 記 載
さ れ て い る 医 薬 組 成 物 と 組 み 合 わ せ て 使 用 さ れ る 治 療 剤 は、イ ン タ ー フ ェ ロ ン、リ バ ビ リ
ン 類 似 体、N S 3 プ ロ テ ア ー ゼ 阻 害 剤、N S 5 B ポ リ メ ラ ー ゼ 阻 害 剤、ア ル ファ - グ ル コ
シ ダ ー ゼ 1 阻 害 剤、肝 臓 保 護 剤、H C V の 非 ニ ュ ク レ オ シ ド 阻 害 剤、お よ び H C V を 治 療 す
る た め の 他 の 薬 物 で あ っ て よ い。

20

【 0 0 9 1 】

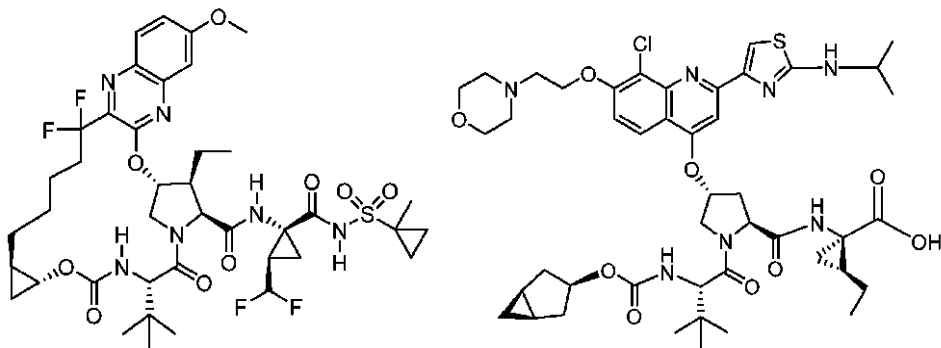
あ る 特 定 の 実 施 形 態 で は、追 加 の 治 療 剤 は、H C V N S 5 B ポ リ メ ラ ー ゼ の 非 ニ ュ ク レ
オ シ ド 阻 害 剤 (A B T - 0 7 2 お よ び A B T - 3 3 3)、H C V N S 5 A 阻 害 剤 (A B
T - 2 6 7、A C H - 3 1 0 2 お よ び A C H - 2 9 2 8) お よ び H C V N S 3 プ ロ テ ア
ー ゼ 阻 害 剤 (A B T - 4 5 0 お よ び A C H - 1 6 2 5) か ら な る 群 か ら 選 択 さ れ る。

【 0 0 9 2 】

一 実 施 形 態 で は、本 明 細 書 に お い て 記 載 さ れ て い る 医 薬 組 成 物 と 組 み 合 わ せ て 使 用 さ
れ る 追 加 の 治 療 剤 は、H C V N S 3 プ ロ テ ア ー ゼ 阻 害 剤 で あ る。非 限 定 的 な 例 は、

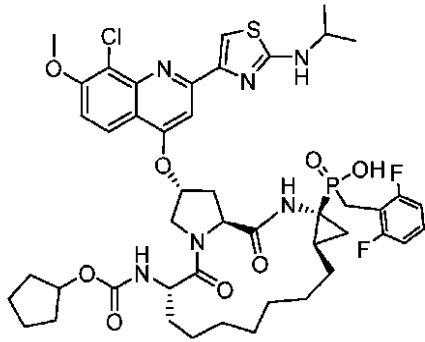
30

【 化 3 - 1 】



40

【化3-2】



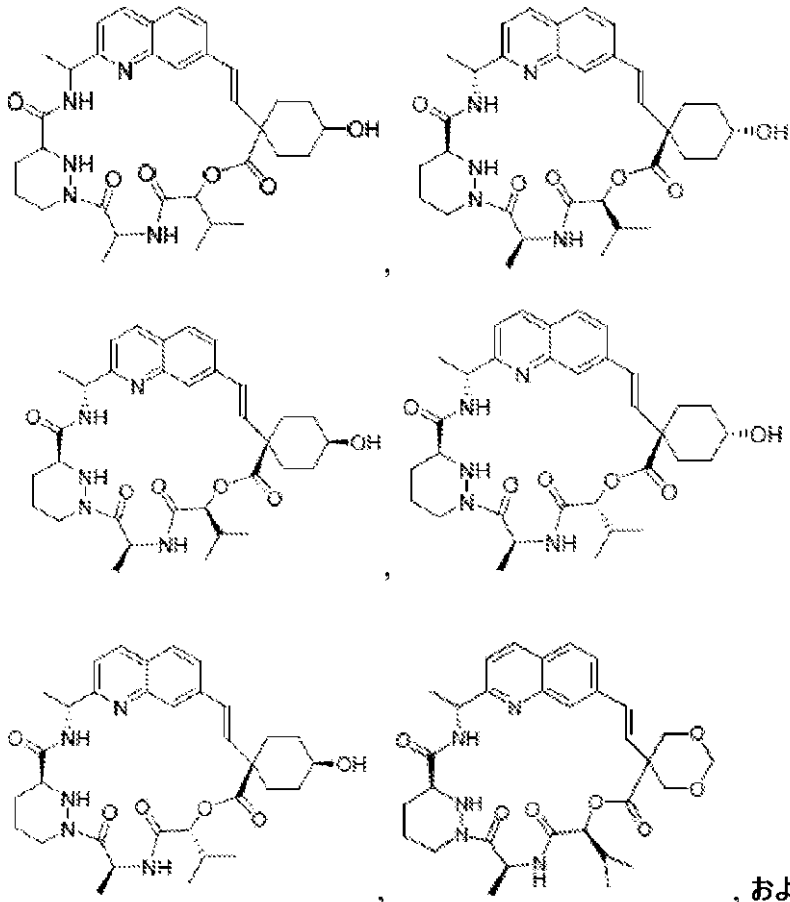
10

からなる (c o n s i s i t i n g) 群から選択される1つまたは複数の化合物を含む。

【0093】

別の実施形態では、本明細書において記載されている医薬組成物と組み合わせて使用される追加の治療剤は、例えばWO2013/185093において開示されているシクロフィリン阻害剤を含む、シクロフィリン阻害剤である。非限定的な例は、

【化4-1】



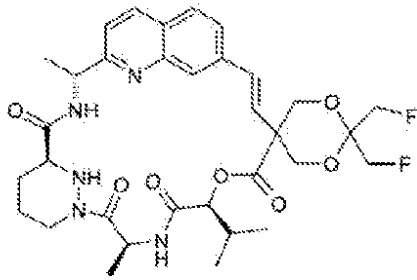
20

30

40

, および

【化 4 - 2】



10

からなる群から選択される 1 つまたは複数の化合物、ならびにそれらの立体異性体および立体異性体の混合物を含む。

【0094】

別の実施形態では、本明細書において記載されている医薬組成物と組み合わせて使用される追加の治療剤は、HCV NS5B ポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤である。非限定的な例は GS - 9669 を含む。

【0095】

本明細書において提供される組成物と組み合わせることができる追加の抗 HCV 剤の例は、下記を含むがこれらに限定されない：

A . インターフェロン、例えば、ペグ化 rIFN - アルファ 2 b (PEG - インترون)、ペグ化 rIFN - アルファ 2 a (ペガシス)、rIFN - アルファ 2 b (イントロン A)、rIFN - アルファ 2 a (ロフェロン - A)、インターフェロンアルファ (MOR - 22、OPC - 18、アルファフェロン、アルファナチブ、マルチフェロン、スパリン)、インターフェロンアルファコン - 1 (インファーゲン)、インターフェロンアルファ - n 1 (ウェルフェロン)、インターフェロンアルファ - n 3 (アルフェロン)、インターフェロン - ベータ (アボネックス、DL - 8234)、インターフェロン - オメガ (オメガ DUROS、バイオメド 510)、アルブインターフェロンアルファ - 2 b (アルブフェロン)、IFN アルファ XL、BLX - 883 (ロクテロン)、DA - 3021、グリコシル化インターフェロンアルファ - 2 b (AVI - 005)、PEG - インファーゲン、ペグ化インターフェロンラムダ (ペグ化 IL - 29) またはベレロフォン、IFN アルファ - 2 b XL、rIFN - アルファ 2 a、コンセンサス IFN アルファ、インファーゲン、レピフ、ペグ化 IFN - ベータ、経口インターフェロンアルファ、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r - IFN - ベータ、ならびにインファーゲン + アクティミュンリバピリンおよびリバピリン類似体、例えば、レベトール、コペガス、VX - 497 およびピラミジン (タリバピリン)；

B . NS5A 阻害剤、例えば、化合物 X - 1 (後述)、化合物 X - 2 (後述)、ABT - 267、化合物 X - 3 (後述)、JNJ - 47910382、ダクラタスビル (BMS - 790052)、ABT - 267、MK - 8742、EDP - 239、IDX - 719、PPI - 668、GSK - 2336805、ACH - 3102、A - 831、A - 689、AZD - 2836 (A - 831)、AZD - 7295 (A - 689) および BMS - 790052；

C . NS5B ポリメラーゼ阻害剤、例えば、化合物 X - 4 (後述)、化合物 X - 5 (後述)、ABT - 333、化合物 X - 6 (後述)、ABT - 072、化合物 X - 7 (後述)、テゴブビル (GS - 9190)、GS - 9669、TMC 647055、セトロブビル (ANA - 598)、フィリブビル (PF - 868554)、VX - 222、IDX - 375、IDX - 184、IDX - 102、BI - 207127、パロピシタピン (NM - 283)、PSI - 6130 (R1656)、PSI - 7851、BCX - 4678、ネスブビル (HCV - 796)、BILB1941、MK - 0608、NM - 107、R7128、VCH - 759、GSK 625433、XTL - 2125、VCH - 916、JTK - 652、MK - 3281、VBY - 708、A848837、GL59728、A -

20

30

40

50

63890、A-48773、A-48547、BC-2329、BMS-791325
およびBILB-1941；

D. NS3プロテアーゼ阻害剤、例えば、化合物X-8、化合物X-9、化合物X-10
、ABT-450、化合物X-11（後述）、シメプレビル（TMC-435）、ボセプレ
ビル（SCH-503034）、ナルラプレビル（SCH-900518）、バニプレ
ビル（MK-7009）、MK-5172、ダノプレビル（ITMN-191）、ソバプ
レビル（ACH-1625）、ネセプレビル（ACH-2684）、テラプレビル（VX
-950）、VX-813、VX-500、ファルダプレビル（BI-201335）、
アスナプレビル（BMS-650032）、BMS-605339、VBY-376、P
HX-1766、YH5531、BILN-2065およびBILN-2061；

10

E. アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤、例えば、セルゴシビル（MX-3253）、ミ
グリトールおよびUT-231B；

F. 肝臓保護剤、例えば、IDN-6556、ME3738、MitoQおよびLB-8
4451；

G. HCVの非ヌクレオシド阻害剤、例えば、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1，
2，4-チアジアジン誘導体およびフェニルアラニン誘導体；ならびに

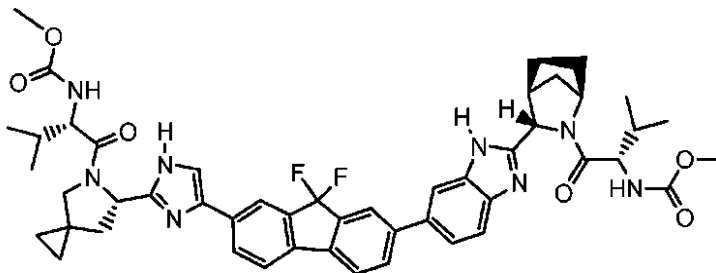
H. 他の抗HCV剤、例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-4
01（ピロスタット）、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AV
I4065、パビツキシマブ、オグルファニド、PYN-17、KPE02003002
、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシール、GI-5005
、ANA-975、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、E
HC-18およびNIM811。

20

【0096】

化合物X-1は、HCV NS5Aタンパク質の阻害剤であり、下記の化学構造：

【化5】



30

によって表される。

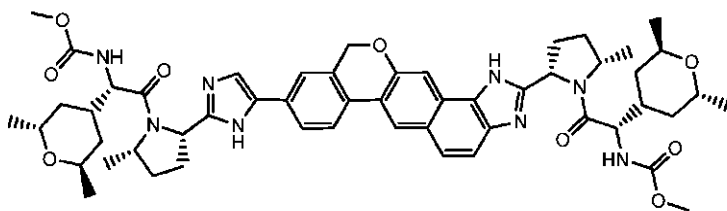
【0097】

（例えば、米国特許出願公開第2010/0310512号を参照）。

【0098】

化合物X-2はNS5A阻害剤であり、下記の化学構造：

【化6】



40

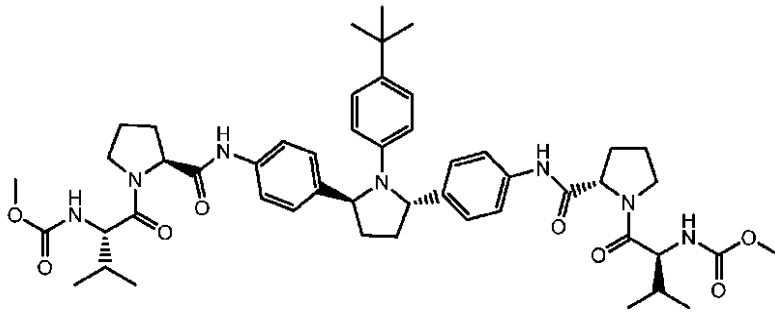
によって表される。

【0099】

50

化合物 X - 3 は NS 5 A 阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 7】



10

によって表される。

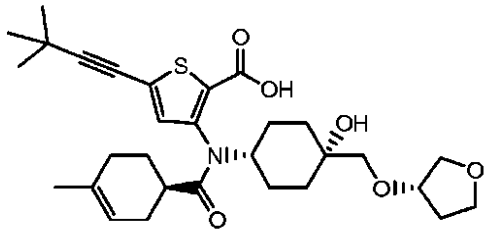
【0100】

米国公開第 2013 / 0102525 号およびその中の参考文献を参照。

【0101】

化合物 X - 4 は NS 5 B Thumb II ポリメラーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 8】



20

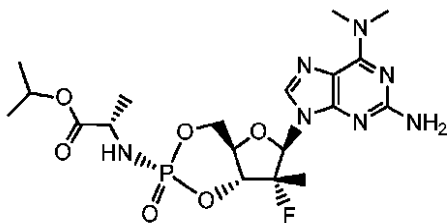
によって表される。

【0102】

化合物 X - 5 は、HCV NS5B ポリメラーゼによるウイルス RNA の複製を阻害するように設計されたヌクレオチド阻害剤プロドラッグであり、下記の化学構造：

30

【化 9】



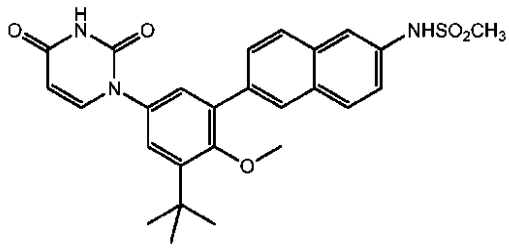
40

によって表される。

【0103】

化合物 X - 6 は HCV ポリメラーゼ阻害剤であり、下記の構造：

【化 1 0】



によって表される。

10

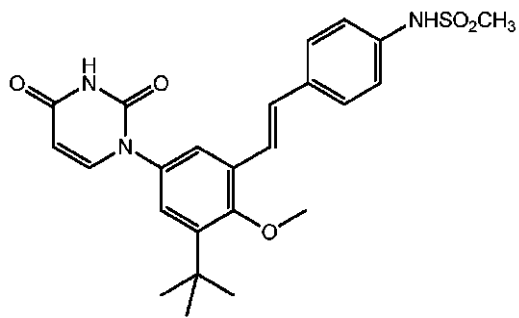
【0 1 0 4】

米国公開第 2 0 1 3 / 0 1 0 2 5 2 5 号およびその中の参考文献を参照。

【0 1 0 5】

化合物 X - 7 は H C V ポリメラーゼ阻害剤であり、下記の構造：

【化 1 1】



20

によって表される。

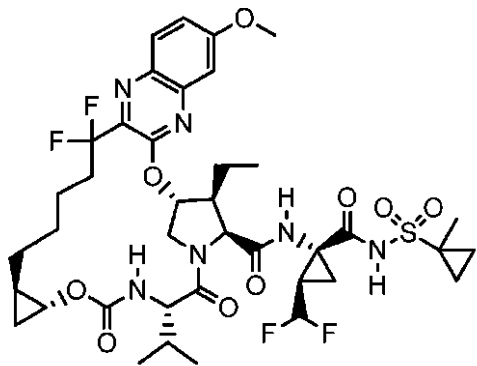
【0 1 0 6】

米国公開第 2 0 1 3 / 0 1 0 2 5 2 5 号およびその中の参考文献を参照。

【0 1 0 7】

化合物 X - 8 は H C V プロテアーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 1 2】



30

40

によって表される。

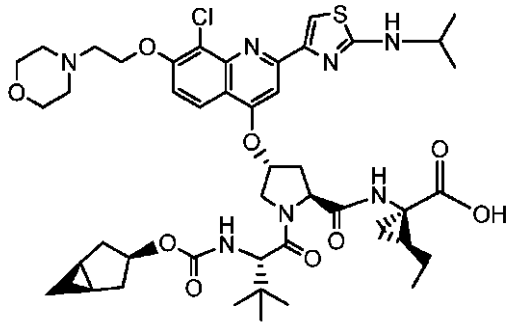
【0 1 0 8】

米国公開第 2 0 1 4 / 0 0 1 7 1 9 8 号およびその中の参考文献を参照。

【0 1 0 9】

化合物 X - 9 は H C V プロテアーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 1 3】



10

によって表される。

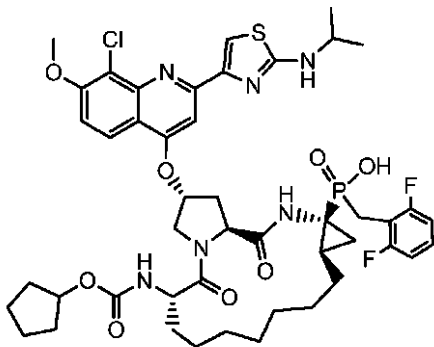
【 0 1 1 0】

米国特許第 8, 178, 491 号およびその中の参考文献を参照。

【 0 1 1 1】

化合物 X - 10 は HCV プロテアーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 1 4】



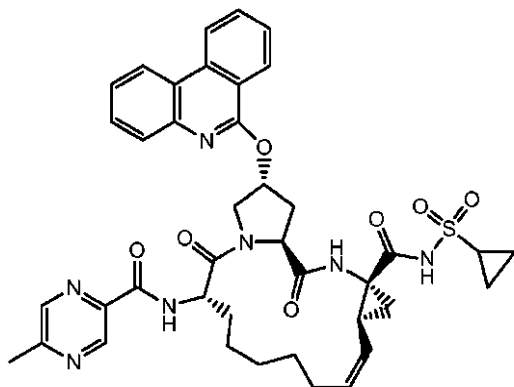
20

によって表される。

【 0 1 1 2】

化合物 X - 11 は HCV プロテアーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 1 5】



40

によって表される。

【 0 1 1 3】

米国公開第 2013 / 0102525 号およびその中の参考文献を参照。

【 0 1 1 4】

別の実施形態では、本出願は、それを必要とするヒト患者において C 型肝炎を治療する方法であって、患者に、治療有効量の、本明細書において記載されている医薬組成物、な

50

らびに、ペグ化 r I F N - アルファ 2 b、ペグ化 r I F N - アルファ 2 a、r I F N - アルファ 2 b、I F N アルファ - 2 b X L、r I F N - アルファ 2 a、コンセンサス I F N アルファ、インファージェン、レピフ、ロクテロン、A V I - 0 0 5、P E G - インファージェン、ペグ化 I F N - ベータ、経口インターフェロンアルファ、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r - I F N - ベータ、インファージェン + アクティミュン、D U R O S を持つ I F N - オメガ、アルプフェロン、レベトール、コペガス、レボピリン (l e v o v i r i n)、V X - 4 9 7、ピラミジン (タリバピリン)、A - 8 3 1、A - 6 8 9、N M - 2 8 3、パロピシタピン、R 1 6 2 6、P S I - 6 1 3 0 (R 1 6 5 6)、H C V - 7 9 6、B I L B 1 9 4 1、M K - 0 6 0 8、N M - 1 0 7、R 7 1 2 8、V C H - 7 5 9、P F - 8 6 8 5 5 4、G S K 6 2 5 4 3 3、X T L - 2 1 2 5、S C H - 5 0 3 0 3 4 (S C H - 7)、V X - 9 5 0 (テラプレビル)、I T M N - 1 9 1、および B I L N - 2 0 6 5、M X - 3 2 5 3 (セルゴシビル)、U T - 2 3 1 B、I D N - 6 5 5 6、M E 3 7 3 8、M i t o Q、および L B - 8 4 4 5 1、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ - 1, 2, 4 - チアジジン誘導体、およびフェニルアラニン誘導体、ザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、B I V N - 4 0 1 (ビロスタット)、D E B I O - 0 2 5、V G X - 4 1 0 C、E M Z - 7 0 2、A V I 4 0 6 5、バビツキシマブ、オグルファニド、P Y N - 1 7、K P E 0 2 0 0 3 0 0 2、アクチロン (C P G - 1 0 1 0 1)、K R N - 7 0 0 0、シバシール、G I - 5 0 0 5、A N A - 9 7 5 (イサトリピン)、X T L - 6 8 6 5、A N A 9 7 1、N O V - 2 0 5、タルバシン、E H C - 1 8、および N I M 8 1 1 からなる群から選択される追加の治療薬、ならびに薬学的に許容される担体または賦形剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

【 0 1 1 5 】

さらに別の実施形態では、本出願は、

a) 本明細書において記載されている、有効量の化合物 I を含む第 1 の医薬組成物、および実質的に結晶性である有効量のソホスブビルと、

b) H I V プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、インターフェロン、リバピリン類似体、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝臓保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤および H C V を治療するための他の薬物、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの追加の治療剤を含む第 2 の医薬組成物と

を含む、組合せ医薬品を提供する。

【 0 1 1 6 】

追加の治療剤は、H I V 感染症等の他の状態を治療するものであってよい。したがって、追加の治療剤は、H I V を治療するのに有用な化合物、例えば、H I V プロテアーゼ阻害化合物、H I V 逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、インターフェロン、リバピリン類似体、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、N S 5 b ポリメラーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝臓保護剤、H C V の非ヌクレオシド阻害剤、H C V を治療するための他の薬物であってよい。

【 0 1 1 7 】

より具体的には、追加の治療剤は、

1) H I V プロテアーゼ阻害剤、例えば、アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ロピナビル + リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、プレカナビル、ダルナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル (D M P - 4 5 0)、J E - 2 1 4 7 (A G 1 7 7 6)、A G 1 8 5 9、D G 3 5、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4、および G W 6 4 0 3 8 5 X、D G 1 7、P P L - 1 0 0、

2) 逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、例えば、カブラピリン、エミピリン、デラビルジン (delavirdine)、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA、エトラピリン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、およびTMC-120、TMC-278 (リルピビリン)、エファビレンツ、BILR355BS、VRX840773、UK-453, 061、RDEA806、

3) 逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤、例えば、ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタピン、アロブジン、MIV-210、ラシビル (±-FTC)、D-d4FC、エムトリシタピン、ホスファジド、フォジブジンチドキシル、フォスアルブジンチドキシル、

4) 逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、例えば、テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル+エムトリシタピン、フマル酸テノホビルジソプロキシル+エムトリシタピン+エファビレンツ、およびアデホビル、

5) HIVインテグラーゼ阻害剤、例えば、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、3,5-ジカフェオイルキナ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステルの誘導体、チロホスチン、チロホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、S-1360、ジンテビル (AR-177)、L-870812、およびL-870810、MK-0518 (ラルテグラビル)、BMS-707035、MK-2048、BA-011、BMS-538158、GSK364735C、

6) gp41阻害剤、例えば、エンフビルチド、シフビルチド (sifuvirtide)、FB006M、TRI-1144、SPC3、DES6、Locus gp41、CovXおよびREP9、

7) CXCR4阻害剤、例えば、AMD-070、

8) 侵入阻害剤、例えば、SP01A、TNX-355、

9) gp120阻害剤、例えば、BMS-488043およびBlockAide/CR

10) G6PDおよびNADH-オキシダーゼ阻害剤、例えば、イムニチン、

11) CCR5阻害剤、例えば、アブラピロック、ピクリピロック、INCB9471、PRO-140、INCB15050、PF-232798、CCR5mAb004およびマラピロック、

12) インターフェロン、例えば、ペグ化rIFN-アルファ2b、ペグ化rIFN-アルファ2a、rIFN-アルファ2b、IFNアルファ-2bXL、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ、インファージェン、レピフ、ロクテロン、AVI-005、PEG-インファージェン、ペグ化IFN-ベータ、経口インターフェロンアルファ、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r-IFN-ベータ、インファージェン+アクティミューン、DUROSを持つIFN-オメガ、およびアルブフェロン、

13) リバピリン類似体、例えば、レベトール、コペガス、レボピリン、VX-497およびピラミジン (タリバピリン)

14) NS5a阻害剤、例えば、A-831、A-689およびBMS-790052、

15) NS5bポリメラーゼ阻害剤、例えば、NM-283、パロピシタピン、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433およびXTL-2125、

16) NS3プロテアーゼ阻害剤、例えば、SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (テラプレビル)、ITMN-191およびBILN-2065、

17) アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤、例えば、MX-3253 (セルゴシビル) お

10

20

30

40

50

よびUT - 231B、

18) 肝臓保護剤、例えば、IDN - 6556、ME3738、Mit o QおよびLB - 84451、

19) HCVの非ヌクレオシド阻害剤、例えば、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ - 1, 2, 4 - チアジアジン誘導体およびフェニルアラニン誘導体、

20) C型肝炎を治療するための他の薬物、例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド(アリネア)、BIVN - 401(ピロスタット)、DEBIO - 025、VGX - 410C、EMZ - 702、AVI4065、パビツキシマブ、オグルファニド、PYN - 17、KPE02003002、アクチロン(CPG - 10101)、KRN - 7000、シバシール、GI - 5005、ANA - 975(イサトリピン)、XTL - 6865、ANA971、NOV - 205、タルパシン、EHC - 18およびNIM811、

21) 薬物動態エンハンサー、例えば、BAS - 100およびSPI452、20) RNAse H阻害剤、例えば、ODN - 93およびODN - 112、ならびに

22) 他の抗HIV剤、例えば、VGV - 1、PA - 457(ベピリマット)、アンブリゲン、HRG214、サイトリン(cytolin)、ポリムン(polymun)、VGX - 410、KD247、AMZ0026、CYT99007、A - 221HIV、BAY50 - 4798、MDX010(イピリムマブ)、PBS119、ALG889およびPA - 1050040

からなる群から選択され得る。

【0118】

一実施形態では、追加の治療剤はリバビリンである。したがって、本明細書において記載されている方法は、それを必要とするヒト患者においてC型肝炎を治療する方法であって、患者に、治療有効量のリバビリン、および治療有効量の、本明細書において記載されている医薬組成物、医薬剤形または錠剤を投与するステップを含む方法を含む。さらなる実施形態では、リバビリン、ならびにソホスブビルおよび化合物Iを含む医薬組成物、医薬剤形または錠剤は、約12週間またはそれ未満にわたって投与される。さらなる実施形態では、リバビリン、ならびにソホスブビルおよび化合物Iを含む医薬組成物、医薬剤形または錠剤は、約8週間もしくはそれ未満にわたって、または約6週間もしくはそれ未満にわたって、または約4週間もしくはそれ未満にわたって投与される。

【0119】

追加の治療剤は当技術分野において公知の様式で投与され、投薬量は当業者によって選択され得ることが企図される。例えば、追加の作用物質は、1日当たり約0.01ミリグラムから約2グラムの用量で投与され得る。

【実施例】

【0120】

下記の例においておよび本開示全体にわたって、略語が本明細書において使用される場合、それぞれ次の通りの意味を有する：

10

20

30

【化 1 6 - 1】

%CV	変動係数パーセント
AUC	曲線下面積
AUC _{inf}	無限時間に外挿した時刻ゼロからの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	投与間隔に対する血漿中濃度-時間曲線下面積
CL	薬物クリアランス
C _{last}	前回観察された血漿中濃度
C _{max}	最高濃度
cP	センチポアズ
EC ₅₀	ウイルス複製を50%阻害する化合物の濃度
E _{max}	最大効果範囲
F	バイオアベイラビリティ
FDC	固定用量組合せ
GLSM	幾何学的最小二乗平均
GT	遺伝子型
h または hr	時間
HCV	C型肝炎ウイルス
HFM	高脂肪/高カロリー食
ICH	調和に関する国際会議;不純物ガイドライン
kg	キログラム
LLOQ	定量下限
m	メートル
MFM	中程度脂肪/中程度カロリー食
mg	ミリグラム
mL	ミリリットル
ng	ナノグラム
°C	セ氏度
PD	薬力学
PK	薬物動態

10

20

30

40

【化 1 6 - 2】

Q1, Q3	第 1 四分位、第 3 四分位
RNA	リボ核酸
s	秒
SAE	重篤な有害事象
SOF	ソホスビル(GS-7977;以前は PSI-7977)
SVR	持続性ウイルス学的著効
$t_{1/2}$	半減期(時)
t_{last}	前回観察された血漿中濃度の時間(時)
t_{max}	C_{max} に到達するまでの時間(時)
w	重量
XRPD	X 線粉末回折
μm	マイクロメートル

10

20

【 0 1 2 1】

(実施例 1)

錠剤調製および製剤

A . 錠剤の用量選択

i . ソホスビル

錠剤製剤に選択されるソホスビル用量は、1日1回400mgである。400mgのソホスビル用量の支持は、早期ウイルス学的およびヒト曝露データを用いる E_{max} PK/PDモデリングから誘導することができ、これも、試験される他のものよりも400mgのソホスビル用量の選択を支持する。

30

【 0 1 2 2】

400mgのソホスビル用量についての平均ソホスビルの主要代謝産物 AUC_{t_a} は、このモデルによって決定される通り実現可能なベースラインからのおよそ77%の最大HCV RNA変化に関連し、その値は曝露 - 応答S字形曲線のプラトーの先端にある。S字形 E_{max} モデルにおいて、20から80%の最大効果範囲内に比較的直線状の曝露 - 応答関係がある。したがって、200mgの錠剤によるソホスビル曝露は最大1200mgまでの単回用量と用量比例すると思われることを考慮すると、400mgを下回る用量は、ベースラインからのHCV RNA変化の大きさを大幅な低減を生み出すことが期待される。同様に、曝露 - 応答曲線のプラトーにおける77%の有効性予測を改善するためには、抗ウイルス効果のかなりの増大のための、曝露(およびそれ故用量)の実質的な増大が必要であろう。

40

【 0 1 2 3】

1日1回400mgのソホスビル用量は、24週間にわたり追加のHCV治療薬と併せて与えた場合の1日1回200mg用量と比較して、遺伝子型1HCV感染患者におけるより高いSVR率と関連していた。安全性および忍容性は、両方の用量レベルにわたって同様であると思われた。加えて、1日1回400mgのソホスビル+他のHCV治療薬を遺伝子型2または3HCV感染患者に与えた場合、100%SVR24が観察された。

i i . 化合物 I

50

【 0 1 2 4 】

化合物 I の単回および複数回経口投薬後、最高血漿中濃度が 1 . 5 0 から 3 . 2 5 時間の間 (中央値 T_{max}) で発生した。化合物 I は、5 から 4 5 0 m g の用量範囲にわたって非線形 PK を呈した。曝露における増大は、AUC および C_{max} によって評価される通り、5 から 5 0 m g までの用量比例より大きく、5 0 から 4 5 0 m g までの用量比例未満であった。化合物 I の半減期と一致して、適度な蓄積が時間とともに観察された。5 m g より大きい化合物 I の複数回 1 日 1 回投薬後、投薬 2 4 時間後における化合物 I の平均血漿中濃度は、遺伝子型 1 から 6 HCV レプリコンについて、ウイルス複製を 5 0 % 阻害する (EC_{50}) 化合物のタンパク質調整濃度を上回っていた (表 1) 。

【 表 1 - 1 】

表 1

PKパラメーター	5 mg (N = 12)	50 mg (N = 12)	100 mg (N = 24)	150 mg (N = 12)	450 mg (N = 12)
単回用量(コーホート1~6 ^a)					
AUC _{last} (ng・時/mL)	134.2 (69.6)	2970.7 (40.1)	4985.6 (44.8)	4925.9 (48.0)	9503.8 (34.5)
AUC _{inf} (ng・時/mL)	158.9 (64.0)	3017.2 (40.1)	5055.0 (45.3)	4978.3 (47.8)	9578.1 (34.3)
C_{max} (ng・時/mL)	22.4 (55.4)	371.3 (32.7)	574.9 (37.2)	608.4 (46.7)	1121.6 (31.7)
C _{last} (ng/mL)	1.40 (26.9)	2.34 (61.4)	2.85 (80.3)	2.23 (40.1)	3.28 (50.5)
T_{max} (時)	1.50	2.50	2.50	2.75	3.25
	(1.50, 2.00)	(2.00, 3.00)	(2.50, 3.00)	(2.50, 3.50)	(2.50, 3.75)
T_{last} (時)	24.00	72.00	95.00	96.00	96.00
	(14.00, 36.00)	(48.00, 96.00)	(71.50, 96.00)	(84.02, 96.00)	(96.00, 96.00)
$t_{1/2}$ (時)	11.20	13.62	15.73	16.16	14.97
	(5.40, 16.89)	(10.62, 16.47)	(12.63, 17.11)	(14.55, 17.55)	(12.91, 16.73)
CL/F (mL/時)	58,398.0	19,188.4	24,617.9	72,185.5	53,676.4
	(124.4)	(39.2)	(50.8)	(196.4) ^b	(42.5)

10

20

30

40

【表 1 - 2】

複数回用量(コーホート1~4 ^a)				
PK Parameter	5 mg (N = 12)	50 mg (N = 12)	150 mg (N = 12)	450 mg (N = 12)
AUC _{tau} (ng・時/mL)	172.3 (51.7)	3032.6 (40.4)	4890.8 (45.4)	9511.2 (40.9)
C _{max} (ng/mL)	28.3 (49.3)	411.4 (40.7)	669.4 (48.1)	1195.7 (38.0)
C _{tau} (ng/mL)	2.2 (76.0)	37.9 (59.5)	63.4 (42.8)	127.7 (44.3)
T _{max} (時)	2.00 (1.25, 2.50)	2.50 (2.25, 3.00)	2.50 (2.50, 3.50)	3.00 (2.50, 4.25)
T _{last} (時)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)	24.00 (24.00, 24.00)
t _{1/2} (時)	13.73 (13.19, 15.88)	13.02 (11.43, 16.23)	15.15 (12.03, 15.63)	11.74 (10.64, 13.12)
CL _{SS} /F (mL/時)	36,095.7 (46.4)	19,593.0 (50.5)	45,082.3 (88.3)	58,804.6 (57.3)

注記:中央値(Q1、Q3)で報告されているT_{max}、T_{last}およびt_{1/2}を除き、すべてのPKパラメーターは平均(%CV)として報告されている。

^a コーホートごとの化合物I投薬:コーホート1=50mg、コーホート2=150mg、コーホート3=5mg、コーホート4=450mg、コーホート5および6(絶食状態でプルした)=100mg。

^b 化合物I 150mg群(1人の患者を除く)についての平均(%CV)CL/Fは、31,403.8(40.5)mL/時であった。

B . 化合物 I を含む固体分散体

【 0 1 2 5 】

本明細書において記載されているソホスブピルおよび化合物 I の組合せを含む錠剤を製するために、化合物 I を含む固体分散体を、結晶性ソホスブピルと共製剤化した。固体分散体の出発材料は、結晶性形態、非晶質形態、その塩、溶媒和物および/または遊離塩基を含む化合物 I の様々な形態であってよい。ある特定の実施形態では、化合物 I は非晶質遊離塩基である。

【 0 1 2 6 】

噴霧乾燥供給溶液は、化合物 I およびポリマーを供給溶媒中で可溶化することによって調製した。ある特定の 경우에는、積極的な混合または均質化を使用して、組成物の凝集を回避することができる。

【 0 1 2 7 】

供給溶液を、溶解度、安定性および粘度に関して適切な溶媒について最初に評価した。エタノール、メタノール、アセトンおよびジクロロメタンは、いずれも優れた溶解度を実証した。エタノールおよびメタノールベースの供給原料を調製の容易さについて評価し、入口および出口温度の範囲で噴霧乾燥させて、噴霧乾燥プロセスのロバスト性を評価した。両方の溶媒が、化合物 I およびコポビドンの迅速な溶解を生じさせた。

【 0 1 2 8 】

エタノールからの噴霧乾燥は、噴霧乾燥室における材料蓄積なしに、広範囲の噴霧乾燥出口温度にわたって高収率をもたらした。全体として、1 : 1 の化合物 I 対コポビドン比での化合物 I 固体分散体は、エタノール性供給溶液中における良好な化学安定性を実証した。

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

10%化合物Iおよび10%コポビドンのエタノール溶液は、均質化を使用して調製した。化合物I：コポビドンのエタノール溶液の粘度は低かった。

【0130】

噴霧乾燥は、市販の噴霧乾燥器（例えば、Anhydro、BuchiまたはNiro噴霧乾燥器）を使用して行った。

【0131】

噴霧乾燥溶媒エタノールを含む有機揮発物不純物は、トレイオープン60 内での二次乾燥中に迅速に除去され、室内の空気または二重円錐形乾燥器を介してパーズされ得る。乾燥減量は水に起因し、これはカールフィッシャー滴定によって確認することができる。残留エタノールは、6時間の乾燥により、0.5% w/wのICHガイドライン未満に低減した。

C. 錠剤調製

i. 単層錠剤

【0132】

化合物Iを含む固体分散体を、ソホスビルおよび賦形剤と混和し、製粉して、混合および混和均一性を容易にした。共混和または共乾式顆粒化プロセスのいずれかを使用することができる。共混和顆粒化は、賦形剤による各活性成分の別個の乾式顆粒化、続いて2つの顆粒化を一緒にする混和からなる多段階プロセスである。共乾式顆粒化は、活性成分および賦形剤の両方を一緒に乾式顆粒化することからなるものであった。

【0133】

インプロセスミリングステップを使用して、薬物物質中に存在する比較的小さいが硬い凝集体を脱凝集することができる。薬物物質のあらゆる損失を限定するために、化合物Iをすべての粒内賦形剤と混和した後、例えば125Rスクリーンおよび6m/秒の先端速度を用いる、円錐形スクリーンミルを介してミリングしてよい。ミリングステップを試験したが、不必要であることが分かった。二次混和の後、ステアリン酸マグネシウムを用いる潤滑化を、続いて、ローラー圧縮およびインライン振動ミルを介するミリングを行ってよい。このプロセスは、満足な流動特徴および圧縮特性を持つ粉末混和物をもたらす。

【0134】

次いで、顆粒を滑沢剤と混合した後、錠剤圧縮する。得られた核錠総重量は、100mgの化合物I / 400mgのソホスビル錠剤について約1000mgであった。得られた核錠総重量は、25mgの化合物I / 400mgのソホスビル錠剤について約600mgであった。

【0135】

錠剤のフィルムコーティングは、光分解を低減させるために提供される。錠剤をコーティングして、標的3%重量増加とした。フィルムコーティング材料は、ポリビニルアルコールベースのコーティングであった。例示的な錠剤製剤を表2および3において提供する。

。

10

20

30

【表 2】

表2

原料	% w/w	成分重量 (mg/錠)
ソホスビル	66.7	400
化合物I固体分散体 (化合物I:コポビドン 1:1)	8.3	50
微結晶性セルロース	20.5	123
クロスカルメロースナトリウム	3	18
ステアリン酸マグネシウム	1.5	9
錠剤核総重量	100	600
フィルムコーティング	3	18
精製水	--	--
コーティング錠総重量		618

10

20

【表 3】

表3

原料	% w/w	成分重量 (mg/錠)
ソホスビル	40	400
化合物I固体分散体 (化合物I:コポビドン 1:1)	20	200
微結晶性セルロース	35.5	355
クロスカルメロースナトリウム	3	30
ステアリン酸マグネシウム	1.5	15
錠剤核総重量	100	1000
フィルムコーティング	3	30
精製水	--	--
コーティング錠総重量		1030

30

40

i i . 二層錠剤

【 0 1 3 6 】

化合物 I を含む固体分散体と結晶性ソホスビルとの共製剤を含む錠剤は、各活性成分が別個の層中にある二層錠剤として作製することもできる。二層錠剤を作製するために、化合物 I およびコポビドンをエタノールに溶解し、次いで、混合物を噴霧乾燥させることにより、化合物 I : コポビドン固体分散体を作製する。噴霧乾燥化合物 I : コポビドン (1 : 1) 固体分散体を二次乾燥器内でさらに乾燥させる。次に、噴霧乾燥化合物 I : コポビドン固体分散体を賦形剤と混和する。混合物を製粉し、次いで、滑沢剤と混和した後、

50

乾式顆粒化する。化合物I顆粒を超顆粒状(extragranular)滑沢剤と混和する。別個に、ソホスプビル薬物物質を賦形剤と混和し、次いで、混合物を製粉し、その後、滑沢剤と混和した後、乾式顆粒化する。次いで、ソホスプビル顆粒を超顆粒状滑沢剤と混和する。最後に、ソホスプビル粉末混和物および化合物I粉末混和物を二層錠剤核内に圧縮する。次いで、二層錠剤核をフィルムコーティングした後、包装する。化合物Iの固体分散体およびソホスプビルを含む二層錠剤の組成物代表例を、表4および5に示す。
【表4】

表4

原料	% w/w	成分重量 (mg/錠)
層1		
ソホスプビル	57	400
微結晶性セルロース	13	90
クロスカルメロースナトリウム	3.5	24
ステアリン酸マグネシウム	1	8
層2		
化合物I固体分散体 (化合物I:コポビドン 1:1)	7	50
微結晶性セルロース	14.5	100
クロスカルメロースナトリウム	3.5	25
ステアリン酸マグネシウム	0.5	3
総錠剤核	100.00	700

10

20

30

【表 5 - 1】

表5

原料	% w/w	成分重量 (mg/錠)
層1		
ソホスビル	40	400
微結晶性セルロース	14	140
クロスカルメロースナトリウム	2.4	24
ステアリン酸マグネシウム	0.8	8

10

【表 5 - 2】

層2		
化合物I固体分散体 (化合物I:コポビドン 1:1)	20	200
微結晶性セルロース	19	190
クロスカルメロースナトリウム	3	30
ステアリン酸マグネシウム	0.8	8
総錠剤核	100	1000

20

30

(実施例 2)

SOFと化合物Iとの間の薬物-薬物相互作用

【0137】

SOFと化合物Iとの間のPK薬物-薬物相互作用を評価した。化合物Iプラズマ曝露 (AUC_{tau} 、 C_{max} および C_{tau}) はSO Fの共投与によって影響されなかったため、化合物Iには用量調整が必要とされない。ソホスビルプラズマ曝露は、化合物Iと共投与された場合におよそ1.8倍 (C_{max}) および2.4倍 (AUC) 増大した。SO F代謝産物Iの C_{max} および AUC は、SO Fが化合物I (固体分散体、化合物I : コポビドン 1 : 1) と共投与された場合に、それぞれおよそ1.6および1.8倍、化合物Iと共投与された場合におよそ1.8倍 (C_{max}) および2.4倍 (AUC) 増大した。SO F代謝産物II (SO Fの主な循環ヌクレオシド代謝産物) C_{max} はおよそ36%減少したが、 AUC は、SO Fおよび化合物Iの共投与によって影響を受けなかった。表6を参照されたい。

40

【表 6 - 1】

表6

化合物I			
化合物I PKパラメータ	化合物I 150 mg (N = 18)	SOF 400 mg + 化合物I 150 mg (N = 18)	GLSM比% (SOF+化合物I/ 化合物I)(90% CI)
AUC _{tau} (ng・時/mL)	7284.95	8138.22	111.71 (107.54, 116.04)
C _{max} (ng/mL)	932.27	987.69	105.94 (101.86, 110.20)
C _{tau} (ng/mL)	101.09	118.90	117.61 (111.94, 123.57)

10

【表 6 - 2】

SOF			
SOF PKパラメーター	SOF 400 mg (N = 18)	SOF 400mg+ 化合物I 150mg (N = 18)	GLSM比% (SOF+化合物I/SOF) (90% CI)
AUC _{last} (ng・時/mL)	1154.59	2749.10	238.10 (214.62, 264.16)
AUC _{inf} (ng・時/mL)	1159.50	2756.96	237.77 (214.27, 263.85)
C _{max} (ng/mL)	880.28	1593.80	181.06 (149.43, 219.38)
SOF代謝産物I			
SOF代謝産物I PKパラメーター	SOF 400 mg (N = 18)	SOF 400mg+ 化合物I 150mg (N = 18)	GLSM比% (SOF+化合物I/SOF) (90% CI)
AUC _{last} (ng・時/mL)	1861.41	3394.32	182.35 (167.52, 198.50)
AUC _{inf} (ng・時/mL)	1926.09	3455.70	179.42 (165.03, 195.06)
C _{max} (ng/mL)	455.77	736.88	161.68 (145.27, 179.94)
SOF metabolite II			
SOF代謝産物II PKパラメーター	SOF 400 mg (N = 18)	SOF 400mg+ 化合物I 150mg (N = 18)	GLSM比% (SOF+化合物I/SOF) (90% CI)
AUC _{last} (ng・時/mL)	11,173.87	12,610.86	112.86 (107.90, 118.05)
AUC _{inf} (ng・時/mL)	11,842.52	13,774.96	116.32 (110.99, 121.90)
C _{max} (ng/mL)	1080.97	693.62	64.17 (58.45, 70.44)

20

30

40

注記:データはGLSMとして報告される。コーホート7
 =SOF400mgの単回用量(1日目);化合物I 150mgの複数回
 用量(5~13日目);化合物I 150mg+SOF400mgの単回用量
 (14日目)。

S O F (および S O F 代謝産物 I) 曝露に対する化合物 I の効果は、腸管排出薬物輸送体 p - 糖タンパク質 (P g p) およびおそらくは乳がん抵抗性タンパク質 (B C R P) の化合物 I 阻害による可能性が高く、なぜなら、S O F はこれらの輸送体の基質であることが公知であるためである。化合物 I による S O F (および S O F 代謝産物 I) の全身曝露における増大は、P g p および / または B C R P 阻害剤で以前に見られたものと同様であり、いかなる S O F 用量修正の根拠にもならない。

(実施例 3)

食物の効果

【 0 1 3 9 】

高脂肪 / 高カロリー食 (H F M) とともに単剤として投与される化合物 I 固体分散体 (化合物 I : コポビドン 1 : 1) の曝露は、絶食投与と比較して適度に低減した (A U C の 1 4 % 減少および C m a x の 2 5 % 減少) (表 7) 。ソホスビル / 化合物 I (固体分散体) F D C の一部として H F M とともに投与した場合、化合物 I (固体分散体) の曝露は比較上改善され、絶食投与と比較して曝露の適度な増大をもたらした (A U C の約 2 0 % 増大および C m a x の約 5 % 増大、表 8) 。この曝露の増大は、ソホスビル / 化合物 I F D C の一部として投与された化合物 I のバイオアベイラビリティが、単剤錠剤としての化合物 I と比べて改善されていることを示唆している。以下の表 8 は、異なる摂食状態下での固定用量組合せからの化合物 I の曝露および G M R を示す。

【 表 7 】

表 7

化合物 I PK パラメーター	GLSM		GLSM 比 % (摂食 / 絶食)	90% CI
	化合物 I 100mg 摂食 (N = 12)	化合物 I 100mg 絶食 (N = 12)		
軽い朝食				
AUC _{last} (ng・時/mL)	6728.66	5389.63	124.84	(110.02, 141.67)
AUC _{inf} (ng・時/mL)	6820.80	5469.11	124.72	(109.94, 141.48)
C _{max} (ng/mL)	784.70	581.72	134.89	(116.84, 155.74)
HFM				
AUC _{last} (ng・時/mL)	3222.57	3746.30	86.02	(73.17, 101.12)
AUC _{inf} (ng・時/mL)	3267.75	3786.61	86.30	(73.43, 101.42)
C _{max} (ng/mL)	364.39	485.72	75.02	(62.56, 89.97)

【表 8】

表8

平均 (%CV)	SOF/化合物I FDC			MFM/ 絶食GMR (90% CI)	HFM/ 絶食GMR (90% CI)
	(絶食、 N = 30)	(MFM, N = 30)	(HFM, N = 30)		
AUC _{inf} (ng・時/mL)	4520 (47.6)	5930 (44.3)	5060 (43.4)	1.33 (1.10, 1.63)	1.21 (0.99, 1.48)
AUC _{last} (ng・時/mL)	4440 (47.7)	5850 (44.1)	4990 (43.2)	1.34 (1.09, 1.64)	1.22 (0.99, 1.49)
C _{max} (ng/mL)	562 (44.6)	710 (39.4)	544 (35.9)	1.29 (1.07, 1.56)	1.05 (0.87, 1.26)

10

(実施例 4)

治療未経験の遺伝子型 1 ~ 6 H C V 感染症患者における、インターフェロンフリー、リバビリンフリー、化合物 I およびソホスブピルの組合せによる 12 週間にわたる治療の安全性および有効性

20

【0140】

化合物 I は、3 日間の単独療法研究において遺伝子型 1 ~ 6 H C V に対する強力な活性を実証した H C V NS5A 阻害剤である。この例は、遺伝子型 1 ~ 6 H C V 感染症患者におけるソホスブピル (S O F) および化合物 I 固体分散体 (化合物 I : コポビドン 1 : 1) の組合せの研究の結果を示す。

【0141】

方法：肝硬変のない治療未経験の遺伝子型 1 ~ 6 H C V 感染患者を、1 : 1 に無作為化して、400 mg の S O F および 25 mg の化合物 I を 1 日 1 回または 400 mg の S O F および 100 mg の化合物 I を 1 日 1 回 12 週間にわたって受けさせた。

【0142】

結果：154 人の患者 (36% G T 1、14% G T 2、35% G T 3、9% G T 4、1% 未満 G T 5、および 6% G T 6) を無作為化し、治療した；64% が男性、85% が白人であり、48% が I L 2 8 B C C 遺伝子型を有していた。400 mg の S O F および 25 mg の化合物 I で治療した 1 人の遺伝子型 3 H C V 感染患者 (この患者は、8 週目に無応答となったため治療を中止した) を除きすべての患者が、治療 4 週目までに L L O Q 未満の H C V R N A を有していた。治療後 4 週間の結果 (S V R 4) を以下に提示する。2 人の患者が再発し、1 人には遺伝子型 1 H C V 感染症、1 人には遺伝子型 3 H C V 感染症があり、いずれにも 400 mg の S O F および 25 mg の化合物 I を受けさせた。最も頻繁に報告された有害事象 (10% 超) は、疲労、頭痛および悪心であった。有害事象による中止はなかった。4 人の患者に 5 つの S A E が報告されたが、いずれも研究薬物に
関係するとはみなされなかった。血液学的、化学または尿検査パラメーターにおける薬物
関連変化の証拠はなかった。

30

40

【0143】

12 週間にわたる S O F および化合物 I の治療は耐容性良好であり、遺伝子型 1 ~ 6 H C V 感染症患者において高い S V R 4 率をもたらした (表 9)。

【表 9】

表9:SOF+化合物Iで12週間にわたり治療した患者におけるSVR4

HCV 遺伝子型	SOF (400mg) + 化合物I (25mg)	SOF (400mg) + 化合物I (100mg)
GT1	96% (26/27)	100% (28/28)
GT2	91% (10/11) ^a	100% (10/10)
GT3	89% (24/27) ^a	100% (27/27)
GT4	100% (7/7)	86% (6/7) ^a
GT5	100% (1/1)	-
GT6	100% (4/4)	100% (5/5)

a.1群当たり1人の患者が治療後4週目より前に経過観察できなくなった。

10

【0144】

20

好ましい実施形態および任意選択の特色によって本発明を具体的に開示してきたが、本明細書において開示されているその中で具現化された本発明の修正、改善および変形は、当業者に委ねられてよいこと、ならびにそのような修正、改善および変形は、本発明の範囲内であるとみなされることを理解すべきである。本明細書において提供されている材料、方法および例は、好ましい実施形態の代表であり、例示的なものであり、本発明の範囲に対する限定として意図されていない。

【0145】

本発明を、本明細書において広くかつ包括的に記載してきた。包括的開示の範囲内にあるより狭義の種および亜属群のそれぞれも、本発明の一部を形成する。これは、削除された材料が本明細書において具体的に列挙されているか否かにかかわらず、属から任意の主題を除去する但し書きまたは否定的限定とともに本発明の包括的記載を含む。

30

【0146】

加えて、本発明の特色または態様がマーカッシュ群の観点から記載されている場合、当業者であれば、本発明は、それにより、マーカッシュ群の任意の個々のメンバーまたはメンバーの亜群の観点からも記載されていることを認識するであろう。

【0147】

本明細書において言及されているすべての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、それぞれが参照により個々に組み込まれているかのような程度まで、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先するものとする。

40

【手続補正書】

【提出日】平成28年4月26日(2016.4.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

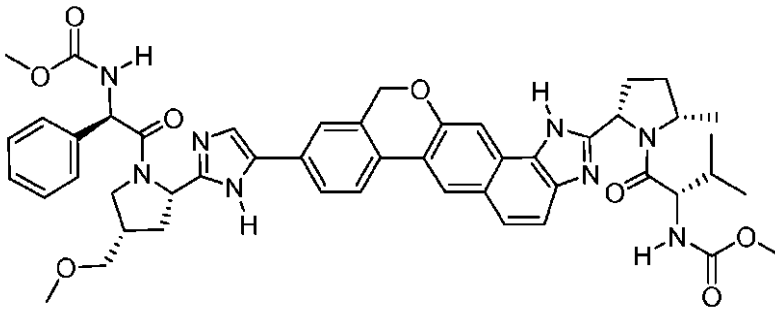
【特許請求の範囲】

【請求項1】

固定用量組み合わせ錠剤の形態の医薬組成物であって、

a) 約 15% ~ 約 25% w/w の、コポビドンによって形成されたポリマーマトリックス内に分散した化合物 I を含む固体分散体であって、前記固体分散体中における化合物 I 対コポビドンの重量比が約 1 : 1 であり、化合物 I は、実質的に非晶質であって、式：

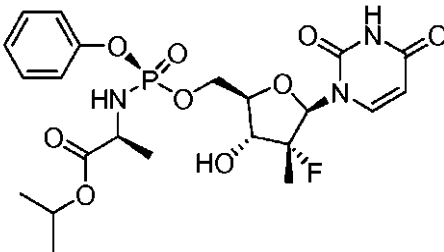
【化 17】



を有する、固体分散体と、

b) 約 35 ~ 約 45% w/w の、約 6.1、10.4 および 20.8 での XRPD 2 反射 ($^{\circ} \pm 2$) を特徴とするソホスブピルであって、該ソホスブピルは実質的に結晶性であって、式：

【化 18】



を有する、ソホスブピルと、

c) 約 30 から 約 40% w/w の微結晶性セルロースと、
 d) 約 1 から 約 5% w/w のクロスカルメロースナトリウムと、
 e) 約 0.5 から 約 2.5% w/w のステアリン酸マグネシウムと
 を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

約 40% w/w の前記ソホスブピルを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

約 20% w/w の前記固体分散体を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

約 35.5% w/w の微結晶性セルロースを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

約 3% w/w のクロスカルメロースナトリウムを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

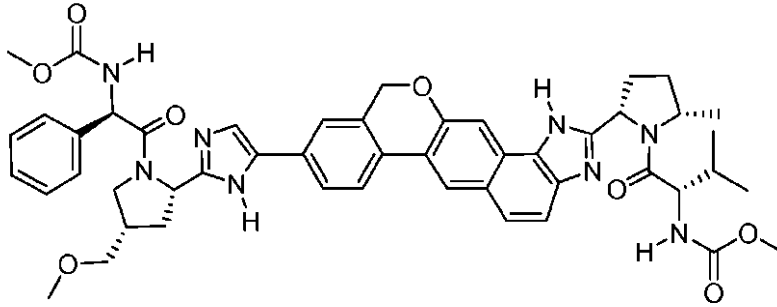
約 1.5% w/w のステアリン酸マグネシウムを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

固定用量組み合わせ錠剤の形態の医薬組成物であって、

a) 約 20% w/w の、コポビドンによって形成されたポリマーマトリックス内に分散した化合物 I を含む固体分散体であって、前記固体分散体中における化合物 I 対コポビドンの重量比が約 1 : 1 であり、化合物 I は、実質的に非晶質であって、式：

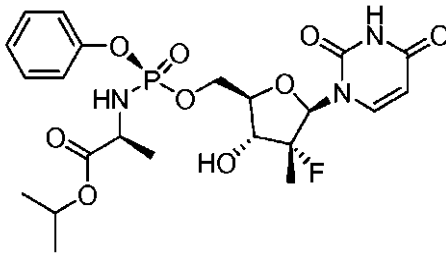
【化 17】



を有する、固体分散体と、

b) 約 40% w/w の、約 : 6.1、10.4 および 20.8 での XRPD 2 反射 ($^{\circ} \pm 2$) を特徴とするソホスブビルであって、該ソホスブビルは実質的に結晶性であって、式 :

【化 18】



を有する、ソホスブビルと、

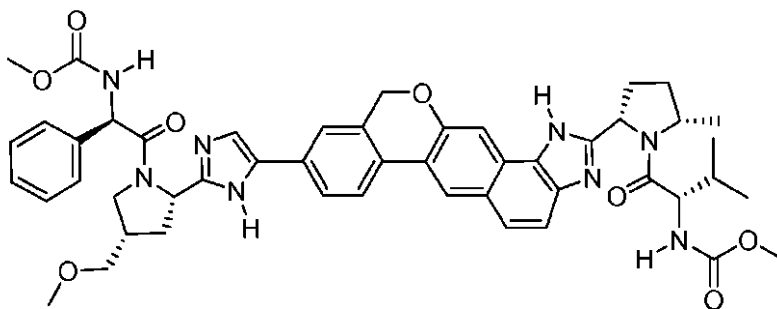
c) 約 35.5% w/w の微結晶性セルロースと、
d) 約 3% w/w のクロスカルメロースナトリウムと、
e) 約 1.5% w/w のステアリン酸マグネシウムと
を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

固定用量組み合わせ錠剤の形態の医薬組成物であって、

a) 約 200 mg の、コポビドンによって形成されたポリマーマトリックス内に分散した化合物 I を含む固体分散体であって、前記固体分散体中における化合物 I 対コポビドンの重量比が約 1 : 1 であり、化合物 I は、実質的に非晶質であって、式 :

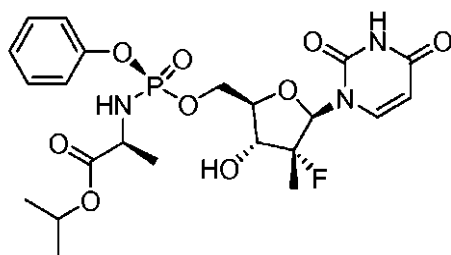
【化 17】



を有する、固体分散体と、

b) 約 400 mg の、約 : 6.1、10.4 および 20.8 XRPD 2 反射 ($^{\circ} \pm 2$) を特徴とするソホスブビルであって、該ソホスブビルは実質的に結晶性であって、式 :

【化 1 8】



を有する、ソホスビルと、

c) 約 355 mg の微結晶性セルロースと、

d) 約 30 mg のクロスカルメロースナトリウムと、

e) 約 15 mg のステアリン酸マグネシウムと

を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

前記錠剤がフィルムコーティングを含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記フィルムコーティングが、ポリビニルアルコールベースのコーティングである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

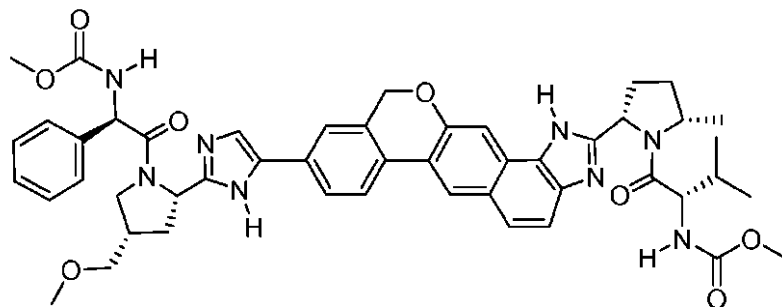
本明細書において開示されている固体分散体は、化合物 I および / またはソホスビル単独の投与と比較した場合に、バイオアベイラビリティの増大、食物の効果の解消もしくは低減、酸抑制療法との負の薬物 - 薬物相互作用の低減、患者集団全体にわたる変動性の低減、および / またはより高用量における用量比例の改善の 1 つまたは複数を実証することが企図される。

本発明は、例えば以下を提供する。

(項目 1)

a) 実質的に非晶質である、式：

【化 1 7】

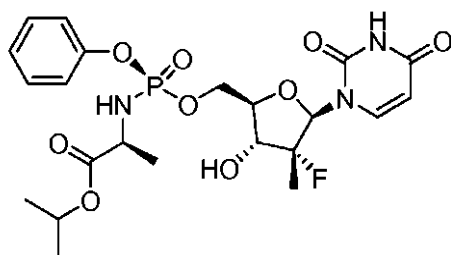


I

を有する有効量の化合物 I と、

b) 実質的に結晶性である、式：

【化 1 8】



を有する有効量のソホスブピルと
を含む、医薬組成物。

(項目 2)

化合物 I が、薬学的に許容されるポリマーによって形成されたポリマーマトリックス内に分散した化合物 I を含む固体分散体として製剤化される、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 3)

前記ポリマーが親水性である、項目 2 に記載の医薬組成物。

(項目 4)

前記ポリマーが非イオン性ポリマーである、項目 2 に記載の医薬組成物。

(項目 5)

前記ポリマーが、ヒプロメロース、コポビドン、ポビドンまたは Soluplus (登録商標) である、項目 3 または 4 に記載の医薬組成物。

(項目 6)

前記ポリマーがコポビドンである、項目 5 に記載の医薬組成物。

(項目 7)

前記ポリマーがイオン性ポリマーである、項目 2 に記載の医薬組成物。

(項目 8)

前記イオン性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはセルロースアセテートフタレートである、項目 7 に記載の医薬組成物。

(項目 9)

前記固体分散体中における化合物 I 対ポリマーの重量比が、約 5 : 1 から約 1 : 5 である、項目 2 から 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 10)

前記固体分散体中における化合物 I 対ポリマーの重量比が、約 2 : 1 から約 1 : 2 である、項目 9 に記載の医薬組成物。

(項目 11)

前記固体分散体中における化合物 I 対ポリマーの重量比が約 1 : 1 である、項目 10 に記載の医薬組成物。

(項目 12)

前記固体分散体中における化合物 I 対ポリマーの重量比が約 1 : 2 である、項目 10 に記載の医薬組成物。

(項目 13)

約 30% から約 70% w/w のソホスブピルを含む、前記項目のいずれかに記載の医薬組成物。

(項目 14)

約 35% から約 45% w/w のソホスブピルを含む、項目 13 に記載の医薬組成物。

(項目 15)

約 40% w/w のソホスブピルを含む、項目 14 に記載の医薬組成物。

(項目 16)

約 60% から約 70% w/w のソホスブピルを含む、項目 13 に記載の医薬組成物。

(項目17)

約67% w/wのソホスブピルを含む、項目14に記載の医薬組成物。

(項目18)

約1%から約45% w/wの、化合物Iを含む前記固体分散体を含む、項目2から17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目19)

約1%から約25% w/wの、化合物Iを含む前記固体分散体を含む、項目18に記載の医薬組成物。

(項目20)

約1% w/w、約8% w/wまたは約20% w/wの、化合物Iを含む前記固体分散体を含む、項目19に記載の医薬組成物。

(項目21)

前記結晶性ソホスブピルが、約：

(1) 7.5、9.6および18.3° 2 ± 0.2；

(2) 5.0、7.3および18.1° 2 ± 0.2；

(3) 6.9、24.7および25.1° 2 ± 0.2；

(4) 19.7、20.6および24.6° 2 ± 0.2；

(5) 5.0、6.8および24.9° 2 ± 0.2；

(6) 5.2、6.6および19.1° 2 ± 0.2；または

(7) 6.1、20.1および20.8° 2 ± 0.2

でXRPD2 反射を有する、前記項目のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目22)

前記結晶性ソホスブピルが、約：6.1、8.2、10.4、12.7、17.2、17.7、18.0、18.8、19.4、19.8、20.1、20.8、21.8および23.3° 2 ± 0.2でXRPD2 反射を有する、項目21に記載の医薬組成物。

(項目23)

前記結晶性ソホスブピルが、約：6.1および12.7° 2 ± 0.2でXRPD2 反射を有する、項目22に記載の医薬組成物。

(項目24)

希釈剤、崩壊剤、滑沢剤およびそれらの任意の組合せをさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目25)

前記希釈剤が、リン酸ニカルシウム、セルロース、圧縮可能な糖、無水リン酸水素カルシウム、ラクトース、ラクトース一水和物、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン、第三リン酸カルシウムおよびそれらの組合せからなる群から選択される、項目24に記載の医薬組成物。

(項目26)

前記希釈剤が微結晶性セルロースであり、約5から約40% w/wの量で存在する、項目25に記載の医薬組成物。

(項目27)

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、微結晶性セルロース、変性コーンスターチ、ポビドン、アルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウムおよびそれらの組合せからなる群から選択される、項目24に記載の医薬組成物。

(項目28)

前記崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムであり、約1から約10% w/wの量で存在する、項目27に記載の医薬組成物。

(項目29)

前記滑沢剤が、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルクおよびそれらの組合せからなる群から選択される、項目24に記載の医薬組成物。

(項目30)

前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムであり、約0.5から約3% w/wの量で存在する、項目29に記載の医薬組成物。

(項目31)

a) 約30から約70% w/wのソホスブピルと、
b) 約1から約45% w/wの、化合物Iを含む前記固体分散体とを含む、項目24から30のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目32)

a) 約40% w/wのソホスブピルと、
b) 約20% w/wの、化合物Iを含む前記固体分散体とを含む、項目31に記載の医薬組成物。

(項目33)

b) 約5から約40% w/wの微結晶性セルロースと、
c) 約1から約10% w/wのクロスカルメロースナトリウムと、
e) 約0.1から約3% w/wのステアリン酸マグネシウムとをさらに含む、項目32に記載の医薬組成物。

(項目34)

a) 約67% w/wのソホスブピルと、
b) 約8% w/wの、化合物Iを含む前記固体分散体とを含む、項目31に記載の医薬組成物。

(項目35)

b) 約5から約25% w/wの微結晶性セルロースと、
c) 約1から約10% w/wのクロスカルメロースナトリウムと、
e) 約0.1から約3% w/wのステアリン酸マグネシウムとをさらに含む、項目34に記載の医薬組成物。

(項目36)

即時放出用に製剤化されている、項目1から35のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目37)

約5から約450mgの化合物Iを含む、前記項目のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む医薬剤形。

(項目38)

約5から約150mgの化合物Iを含む、項目37に記載の医薬剤形。

(項目39)

約100mgの化合物Iを含む、項目38に記載の医薬剤形。

(項目40)

約25mgの化合物Iを含む、項目38に記載の医薬剤形。

(項目41)

約200から約600mgのソホスブピルを含む、項目37から40のいずれか一項に記載の医薬剤形。

(項目42)

約300から約500mgのソホスブピルを含む、項目37から40のいずれか一項に記載の医薬剤形。

(項目43)

約400mgのソホスブピルを含む、項目37から40のいずれか一項に記載の医薬剤形。

(項目44)

項目37から43のいずれか一項に記載の医薬剤形を含む、錠剤。

(項目45)

フィルムコーティングをさらに含む、項目44に記載の錠剤。

(項目46)

前記フィルムコーティングがポリビニルアルコールベースのコーティングである、項目 4 5 に記載の錠剤。

(項目 4 7)

それを必要とするヒト患者において C 型肝炎を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の、項目 1 から 3 6 のいずれかに記載の医薬組成物、項目 3 7 から 4 3 のいずれか一項に記載の医薬剤形、または項目 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の錠剤を投与するステップを含む、方法。

(項目 4 8)

前記医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、約 1 2 週間またはそれ未満にわたって投与される、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、約 8 週間またはそれ未満にわたって投与される、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、約 4 週間またはそれ未満にわたって投与される、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 1)

持続性ウイルス学的著効が約 4 週間で達成される、項目 4 7 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 2)

持続性ウイルス学的著効が約 1 2 週間で達成される、項目 4 7 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

持続性ウイルス学的著効が約 6 か月で達成される、項目 4 7 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4)

追加の治療剤を投与するステップをさらに含む、項目 4 7 から 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記追加の治療剤がリバビリンである、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

それを必要とするヒト患者において C 型肝炎を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量のリバビリン、および治療有効量の、項目 1 から 3 6 のいずれかに記載の医薬組成物、項目 3 7 から 4 3 のいずれか一項に記載の医薬剤形、または項目 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の錠剤を投与するステップを含み、前記リバビリン、および医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、約 1 2 週間またはそれ未満にわたって投与される、方法。

(項目 5 7)

前記リバビリン、および前記医薬組成物、前記医薬剤形または前記錠剤が、約 8 週間またはそれ未満にわたって投与される、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記リバビリン、および前記医薬組成物、前記医薬剤形または前記錠剤が、約 4 週間またはそれ未満にわたって投与される、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記医薬組成物、医薬剤形または錠剤が、食物を考慮せずに投与可能である、項目 4 7 から 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/013930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K31/4188 A61K31/513 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/068234 A2 (GILEAD SCIENCES INC [US]; BACON ELIZABETH M [US]; COTTELL JEREMY J [US] 24 May 2012 (2012-05-24) page 1288; compound 608 claims 42,312,314 -& DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BACON, ELIZABETH M. ET AL: "Preparation of condensed pentacyclic imidazole derivatives end-capped with amino acid or peptide derivatives as antiviral compounds", XP002723515, retrieved from STN Database accession no. 2013:1009777 abstract -----	1-59
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 April 2014		08/05/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		S. von Eggelkraut-G.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/013930

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012068234 A2	24-05-2012	AR 083711 A1	20-03-2013
		AU 2011328980 A1	02-05-2013
		CA 2817840 A1	24-05-2012
		EP 2640719 A2	25-09-2013
		JP 2013542996 A	28-11-2013
		SG 190785 A1	31-07-2013
		TW 201240990 A	16-10-2012
		US 2014018313 A1	16-01-2014
		UY 33735 A	29-06-2012
		WO 2012068234 A2	24-05-2012

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/30 (2006.01)	A 6 1 K 9/30	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72) 発明者 ゴーマン, エリック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライヴ 333, ギリアド ファーマセツト エルエルシー 気付

(72) 発明者 モガリアン, エリック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライヴ 333, ギリアド ファーマセツト エルエルシー 気付

(72) 発明者 オリヤイ, レザ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライヴ 333, ギリアド ファーマセツト エルエルシー 気付

(72) 発明者 ステファニディス, ディミトリオス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライヴ 333, ギリアド ファーマセツト エルエルシー 気付

(72) 発明者 ワイザー, ローレン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライヴ 333, ギリアド ファーマセツト エルエルシー 気付

(72) 発明者 ジア, パヒド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライヴ 333, ギリアド ファーマセツト エルエルシー 気付

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA44 BB01 CC16 CC35 DD41 EE06 EE07 EE16 EE31

EE32 EE47 EE48 FF02 FF24 FF34 FF66

4C086 AA01 AA02 CB22 DA40 GA02 GA07 GA15 MA02 MA05 MA35

MA52 NA06 NA11 ZA75 ZB33