

(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2017-512811

(P2017-512811A)

(43) 公表日 平成29年5月25日(2017.5.25)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/661 (2006.01)	A 61 K 31/661	4 C 076
A61P 31/14 (2006.01)	A 61 P 31/14	4 C 086
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A61K 9/20 (2006.01)	A 61 K 9/20	
A61K 47/04 (2006.01)	A 61 K 47/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-560461 (P2016-560461)	(71) 出願人	305008042 サンド・アクチエンゲゼルシャフト スイス国、ツエー・ハー-4002・バー ゼル、リヒトシュトラーゼ・35
(86) (22) 出願日	平成27年4月2日 (2015.4.2)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成28年11月29日 (2016.11.29)	(72) 発明者	マーティン, ノルウェン オーストリア国、6250・クントル/チ ロル、ビオッヘミーシュトラーゼ・10、 サンド・ゲーエムベーハー気付
(86) 國際出願番号	PCT/EP2015/057411	F ターム (参考)	4C076 AA36 BB01 CC35 DD29 EE32 FF02 FF36 FF63 GG06 GG09 GG50
(87) 國際公開番号	W02015/150561		
(87) 國際公開日	平成27年10月8日 (2015.10.8)		
(31) 優先権主張番号	14163434.5		
(32) 優先日	平成26年4月3日 (2014.4.3)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非晶質ソホスブビルを含む固体組成物

(57) 【要約】

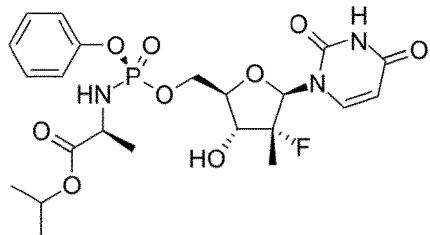
ソホスブビル及び少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含んでいる固体組成物であって、該組成物に含まれている該ソホスブビルの少なくとも 99 重量 % は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも 99 重量 % は該ソホスブビル及び該少なくとも 1 種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は該ソホスブビルと該少なくとも 1 種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも 55 重量 % の量の該ソホスブビルを含んでいる、前記固体組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(I)

で表されるソホスブビル及び少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物であって、該組成物に含まれる該ソホスブビルの少なくとも 99 重量 % は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも 99 重量 % は該ソホスブビル及び該少なくとも 1 種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は該ソホスブビルと該少なくとも 1 種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも 55 重量 % の量の該ソホスブビルを含む、前記固体組成物。

【請求項 2】

前記ソホスブビルを、ソホスブビルと少なくとも 1 種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて、55 ~ 90 重量 % の範囲内の量で、好ましくは、60 ~ 85 重量 % の範囲内の量で、さらに好ましくは、70 ~ 80 重量 % の範囲内の量で、含む、請求項 1 に記載の固体組成物。

20

【請求項 3】

前記少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物の吸着 - 脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25 で相対湿度 75 % における質量差 m (脱着) が、25 で相対湿度 75 % における質量差 m (吸着) と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい、請求項 1 又は 2 に記載の固体組成物。

30

【請求項 4】

前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物が、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の固体組成物。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物が、少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤を含み、好ましくは、少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤からなり、ここで、該少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤が、好ましくは、シリカ、シリケート及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、該シリカは、好ましくは、フュームドシリカ、沈降シリカ、ゲルシリカ、コロイドシリカ及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、及び、該シリケートは、好ましくは、アルミニシリケート、好ましくは、少なくとも 1 種類のアルカリ金属元素及び / 又は少なくとも 1 種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミニシリケート、さらに好ましくは、少なくとも 1 種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミニシリケート、さらに好ましくは、マグネシウムを含むアルミニシリケートであり、ここで、さらに好ましくは、少なくとも 90 重量 % 、さらに好ましくは、少なくとも 95 重量 % 、さらに好ましくは、少なくとも 99 重量 % の該少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤が、非晶質形態で存在している、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の固体組成物。

40

【請求項 6】

前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物が、6.0 ~ 9.0 の範囲内の pH、好ましくは、6.5 ~ 8.5 の範囲内の pH、さらに好ましくは、7.0 ~ 8.0 の範囲内の pH を有する、請求項 5 に記載の固体組成物。

50

【請求項 7】

前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物が、少なくとも 1 種類の親水性水溶性ポリマーを含み、好ましくは、少なくとも 1 種類の親水性水溶性ポリマーからなり、ここで、該少なくとも 1 種類の親水性水溶性ポリマーが、好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの 2 種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体を含み、さらに好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの 2 種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体からなり、該少なくとも 1 種類の親水性水溶性ポリマーが、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) を含み、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) からなる、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の固体組成物。

10

【請求項 8】

前記組成物中に含まれる、少なくとも 99.5 重量%、好ましくは、少なくとも 99.9 重量% のソホスブビルが、非晶質形態で存在しており、及び、少なくとも 99.5 重量%、好ましくは、少なくとも 99.9 重量% の固体組成物が、ソホスブビル及び少なくとも 1 種類のマトリックス化合物からなる、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の固体組成物。

【請求項 9】

0.1 重量% 未満、好ましくは、0.01 重量% 未満、さらに好ましくは、0.001 重量% 未満の界面活性剤を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の固体組成物。

【請求項 10】

少なくとも 95%、好ましくは、少なくとも 98%、さらに好ましくは、少なくとも 99% の水分安定性を有し、該水分安定性は、40 で相対湿度 75% に 8 週間晒される前の前記固体組成物中に存在している固体非晶質ソホスブビルの量に対する、40 で相対湿度 75% に 8 週間晒された後の前記固体組成物中に存在している固体非晶質ソホスブビルの量として定義される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の固体組成物。

20

【請求項 11】

固体分散体である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の固体組成物。

【請求項 12】

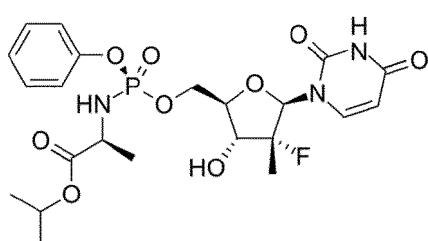
好ましくは、経口投与形態、好ましくは、錠剤である、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の固体組成物を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

30

式 (I)

【化 2】



(I)

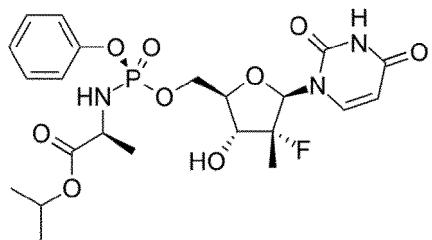
40

で表されるソホスブビル及び少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物を調製する方法、好ましくは、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の固体組成物を調製する方法であって、ここで、該調製方法は、該ソホスブビルを少なくとも 1 種類の溶媒に溶解させた溶液から出発して、ソホスブビルを該少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込むことを含み、該少なくとも 1 種類のマトリックス化合物に対する該ソホスブビルの重量比が、少なくとも 5.5 : 4.5、好ましくは、5.5 : 4.5 ~ 9 : 1 の範囲内、さらに好ましくは、6 : 4 ~ 8.5 : 1.5 の範囲内、さらに好ましくは、7 : 3 ~ 8 : 2 の範囲内にある、前記調製方法。

【請求項 14】

50

式 (I)
【化 3】



(I)

10

で表されるソホスブビル及び少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物を調製する方法、好ましくは、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の固体組成物を調製する方法であって、ここで、該調製方法は、好ましくは、ホットメルト法で、さらに好ましくは、ホットメルト押出法で、固体形態にある該少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を固体形態にある該ソホスブビルと一緒に溶解させることによって、ソホスブビルを該少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込むことを含み、該少なくとも 1 種類のマトリックス化合物に対する該ソホスブビルの重量比は、少なくとも 5 . 5 : 4 . 5 、好ましくは、5 . 5 : 4 . 5 ~ 9 : 1 の範囲内、さらに好ましくは、6 : 4 ~ 8 . 5 : 1 . 5 の範囲内、さらに好ましくは、7 : 3 ~ 8 : 2 の範囲内にある、前記調製方法。

20

【請求項 15】

前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物の吸着 - 脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25 で相対湿度 75 % における質量差 m (脱着) が、25 で相対湿度 75 % における質量差 m (吸着) と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい、請求項 13 又は 14 に記載の調製方法。

【請求項 16】

前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物が、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択される、請求項 13 ~ 15 のいずれかに記載の調製方法。

【請求項 17】

前記少なくとも 1 種類の溶媒が、水、有機溶媒及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、該有機溶媒は、好ましくは、C1 - C4 アルコール、C1 - C2 ハロゲン化炭化水素、C3 - C6 ケトン、C2 - C6 エーテル、C3 - C5 エステル及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択される、請求項 13 又は 15 又は 16 のいずれかに記載の調製方法。

30

【請求項 18】

前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物が、親水性水溶性ポリマー及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、及び、前記埋め込みが、少なくとも 1 種類の溶媒中に、前記ソホスブビルと該少なくとも 1 種類のマトリックス化合物との溶液を調製することを含み、ここで、該少なくとも 1 種類の溶媒は、好ましくは、水、C1 - C4 アルコール、C1 - C2 ハロゲン化炭化水素、C3 - C6 ケトン、C2 - C6 エーテル、C3 - C5 エステル及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、該埋め込みは、好ましくは、さらに、該溶液を乾燥に付すこと、好ましくは、該溶液を凍結乾燥すること又は該溶液を噴霧乾燥することを含む、請求項 13 又は 15 ~ 17 のいずれかに記載の調製方法。

40

【請求項 19】

前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物が、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、及び、前記埋め込みが、該少なくとも 1 種類のマトリックス化合物を前記溶液中に分散させることを含み、ここで、該少なくとも 1 種類の溶媒は、好ましくは、水、C1 - C3 ケトン、C1 - C2 ハロゲン化炭化水素、C3 -

50

C 4 アルコール、C 2 - C 6 エーテル、C 3 - C 5 エステル及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、該埋め込みは、好ましくは、さらに、該分散液を乾燥に付すこと、好ましくは、該分散液を濾過すること、又は、該分散液を蒸発させること、好ましくは、その後、真空乾燥させることを含む、請求項 13 又は 15 ~ 17 のいずれかに記載の調製方法。

【請求項 20】

少なくとも 1 種類の溶媒中の前記ソホスブビルの溶液が、少なくとも 95 重量%、好ましくは、少なくとも 99 重量%、さらに好ましくは、少なくとも 99.9 重量% のソホスブビルが非晶質形態で存在しているソホスブビルから調製される、請求項 13 又は 15 ~ 19 のいずれかに記載の調製方法であって、該ソホスブビルは、好ましくは、

10

(i) 少なくとも 1 種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも 1 種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも 95 重量%、好ましくは、少なくとも 99 重量%、さらに好ましくは、少なくとも 99.9 重量% が少なくとも 1 種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；

(ii) (i) に従って提供されたソホスブビルの少なくとも一部分を少なくとも 1 種類の溶媒に溶解させて、該ソホスブビルを含む溶液を得ること；

(iii) (ii) に従って得られた溶液の少なくとも一部分を、場合により濃縮した後で、凍結乾燥又は急速乾燥、好ましくは、急速乾燥に付して、少なくとも 95 重量%、好ましくは、少なくとも 99 重量%、さらに好ましくは、少なくとも 99.9 重量% が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；

20

を含む方法によって調製され、

ここで、(i) に従う該少なくとも 1 種類の溶媒は、好ましくは、水、C 1 - C 3 ケトン、C 1 - C 2 ハロゲン化炭化水素、C 1 - C 4 アルコール、C 2 - C 6 エーテル、C 3 - C 5 エステル及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、さらに好ましくは、水、C 1 - C 4 アルコール、C 1 - C 3 ケトン及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、ここで、さらに好ましくは、該少なくとも 1 種類の溶媒は、アセトンを含み、さらに好ましくは、アセトンからなり、及び、前記急速乾燥が、好ましくは、噴霧乾燥又は噴霧造粒によって、好ましくは、噴霧乾燥によって実施される、前記調製方法。

30

【請求項 21】

医薬組成物、好ましくは、経口投与形態、さらに好ましくは、錠剤を調製する方法であって、ここで、該調製方法が、

(a) 請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の固体組成物を提供すること、好ましくは、請求項 13 ~ 20 のいずれかに記載の調製方法に従って固体組成物を調製することにより、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の固体組成物を提供すること；

(b) (a) に従って提供された固体組成物、好ましくは、(a) に従って調製可能か又は調製される固体組成物を、少なくとも 1 種類の製薬上許容される賦形剤と混合させること；

を含む、前記調製方法。

40

【請求項 22】

請求項 13 ~ 20 のいずれかに記載の調製方法で得られ得るか又は得られる、固体組成物。

【請求項 23】

請求項 21 に記載の調製方法で得られ得るか又は得られる、医薬組成物。

【請求項 24】

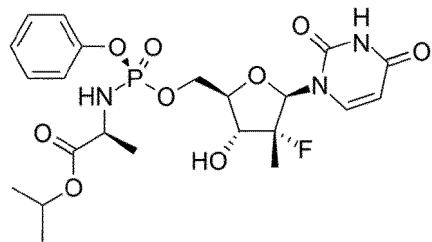
ヒトの C 型肝炎を治療する方法において使用するための、請求項 1 ~ 11 若しくは 22 のいずれかに記載の固体組成物、又は、請求項 12 若しくは 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

式 (I)

50

【化4】



(I)

で表される非晶質ソホスブビルを、好ましくは、固体組成物の中で、好ましくは、固体分散体の中で、及び／又は、医薬組成物の中で、安定化するための製薬上許容される化合物の使用であって、

該製薬上許容される化合物の吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、

ここで、該製薬上許容される化合物は、好ましくは、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される、前記使用。

【請求項26】

少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルの調製方法であって、

(i) 少なくとも1種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも1種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が少なくとも1種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；

(i i) (i)に従って提供されたソホスブビルの少なくとも一部分を少なくとも1種類の溶媒に溶解させて、該ソホスブビルを含む溶液を得ること；

(i i i) (i i)に従って得られた溶液の少なくとも一部分を、場合により濃縮した後で、急速乾燥、好ましくは、噴霧乾燥に付して、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；

を含む、前記調製方法。

【請求項27】

少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを調製する方法であって、

(i) 少なくとも1種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも1種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が少なくとも1種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；

(i i) (i)において提供されたソホスブビルを、メルト法、好ましくは、ホットメルト法、さらに好ましくは、ホットメルト押出法に付して、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；

を含む、前記調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非晶質ソホスブビルを含む固体組成物及び該固体組成物を調製する方法に関

10

20

30

40

50

する。本発明は、さらに、該固体組成物を含む医薬組成物に関する。さらにまた、本発明は、C型肝炎を治療するための、該固体組成物の使用及び該固体組成物を含む該医薬組成物の使用に関する。

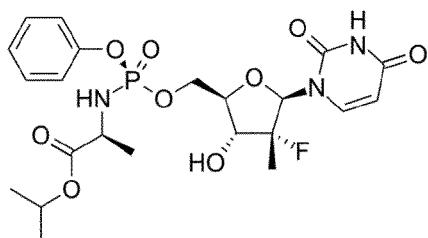
【背景技術】

【0002】

IUPAC名「(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」を有する、式(I)

【0003】

【化1】



(I)

10

20

で表されるソホスブビルは、C型肝炎ウイルスが自身のRNAを複製するために使用するRNAポリメラーゼを阻害する薬物である。

【0004】

WO 2010/135569Aにおいては、ソホスブビルは、水分に対して不安定な化合物であると記載されている。特に、40で相対湿度(RH)75%のストレス条件下においては、ソホスブビルは数時間で潮解するということが分かった。非晶質ソホスブビルは、その結晶形態と比較して、水分に対する安定性がかなり低く、約50%を超える相対湿度で潮解する。他方では、非晶質ソホスブビルは、その結晶形態と比較して、患者に投与されたときに、より高い溶解性を示すと考えられている。

【0005】

他の多くの種類の薬物の中で、WO 2013/101550Aは、PSI-7977と称されるソホスブビルについて記載している。特に、この文献は、非晶質な薬物物質の固有の物理的安定性を評価するのに有用であると言われている理論的な評価手段に関する。物理的安定性を示すパラメータとして、結晶化傾向が挙げられている。WO 2013/101550Aは、特定のタイプの薬物に関する詳細については記載せずに、1~50重量%の薬物を含有し得る安定であると言われている組成物を開示しているが、その薬物の含有量は、好ましくは、5~15重量%の範囲内である。WO 2013/101550Aには、それぞれの安定性試験に付されたであろう具体的な組成物を対象とする実際の例は、全く開示されていない。さらに、WO 2013/101550Aによる、HCV阻害薬を対象とする理論的な例は、概して、僅かに10重量%という極めて低い薬物含有量を教示している。

30

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2010/135569号

【特許文献2】国際公開第2013/101550号

【発明の概要】

【0007】

従って、本発明の基礎をなす問題は、大量のソホスブビルを含有する、非晶質ソホスブビルを含む安定な組成物を提供することである。

50

【課題を解決するための手段】

【0008】

驚くべきことに、この問題は、非晶質ソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該固体組成物が本質的に該非晶質ソホスブビル及び該少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなる前記固体組成物が提供されれば、解決することができるということが分かった。

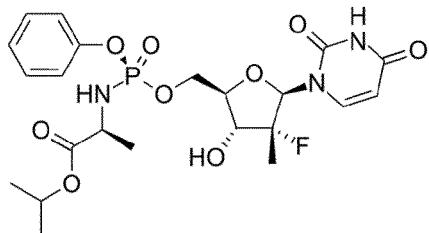
【0009】

従って、本発明は、式(I)

【0010】

【化2】

10



(I)

で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該組成物に含まれる前記ソホスブビルの少なくとも99重量%は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも99重量%は前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量の前記ソホスブビルを含む、前記固体組成物に関する。

20

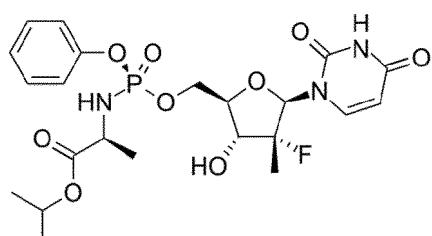
【0011】

さらに、本発明は、式(I)

【0012】

【化3】

30



(I)

で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物を調製する方法にも関し、ここで、該調製方法は、前記ソホスブビルを少なくとも1種類の溶媒に溶解させた溶液から出発して、ソホスブビルを前記少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込むことを含み、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に対する前記ソホスブビルの重量比は、少なくとも5.5:4.5である。

40

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、調製後で参照実施例3に従う水分安定性試験に付される前の、実施例E1.1による固体分散体のXRDを示している。該XRD測定のパラメータは、参照実施例2.3に記載されているパラメータと同一である。x軸は、2 / °値を示しており、目盛りは、左から右へ、5、10、15、20、25及び35である。y軸は、強度(カウント)を示しており、目盛りは、下から上へ、0、200、400、600及び800である。

50

00である。

【図2】図2は、参照実施例3に従う水分安定性試験に付された後の、実施例E1.2による固体分散体のXRPDを示している。該XRPD測定のパラメータは、参照実施例2.3に記載されているパラメータと同一である。x軸は、2/°値を示しており、目盛りは、左から右へ、5、10、15、20、25及び35である。y軸は、強度（カウント）を示しており、目盛りは、下から上へ、0、200、400、600及び800である。

【図3】図3は、調製後で参照実施例3に従う水分安定性試験に付される前の、実施例E2.1による固体分散体のXRPDを示している。該XRPD測定のパラメータは、参照実施例2.3に記載されているパラメータと同一である。x軸は、2/°値を示しており、目盛りは、左から右へ、5、10、15、20、25及び35である。y軸は、強度（カウント）を示しており、目盛りは、下から上へ、0、200、400、600及び800である。
10

【図4】図4は、参照実施例3に従う水分安定性試験に付された後の、実施例E2.2による固体分散体のXRPDを示している。該XRPD測定のパラメータは、参照実施例2.3に記載されているパラメータと同一である。x軸は、2/°値を示しており、目盛りは、左から右へ、5、10、15、20、25及び35である。y軸は、強度（カウント）を示しており、目盛りは、下から上へ、0、200、400、600及び800である。

【図5】図5は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物HPMC E5（実施例E1.1）のDVS等温線を示している。x軸は、r.h.（相対湿度（%））値を示しており、目盛りは、0,0;10,0;20,0;30,0;40,0;50,0;60,0;70,0;80,0及び、90,0である。y軸は、m値（%）を示しており、目盛りは、下から上へ、-6,0;-4,0;-2,0;0,0;2,0;4,0;6,0;8,0;10,0及び、12,0である。m（脱着）値は、脱着等温線（記号：）から得られ、m（吸着）値は、吸着等温線（記号：）から得られる。
20

【図6】図6は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物HPMC E15（実施例E1.2）のDVS等温線を示している。x軸は、r.h.（相対湿度（%））値を示しており、目盛りは、左から右へ、0,0;10,0;20,0;30,0;40,0;50,0;60,0;70,0;80,0;90,0及び、100,0である。y軸は、m値（%）を示しており、目盛りは、下から上へ、-5,0;0,0;5,0;10,0;15,0;20,0;25,0;30,0;35,0;40,0及び、45,0である。m（脱着）値は、脱着等温線（記号：）から得られ、m（吸着）値は、吸着等温線（記号：）から得られる。
30

【図7】図7は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物Sylloid(R)72FP（実施例E2.1）のDVS等温線を示している。x軸は、r.h.（相対湿度（%））値を示しており、目盛りは、左から右へ、0,0;10,0;20,0;30,0;40,0;50,0;60,0;70,0;80,0;90,0及び、100,0である。y軸は、m値（%）を示しており、目盛りは、下から上へ、-10,0;0,0;10,0;20,0;30,0;40,0;50,0;60,0;70,0;80,0及び、90,0である。m（脱着）値は、脱着等温線（記号：）から得られ、m（吸着）値は、吸着等温線（記号：）から得られる。
40

【図8】図8は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物Sylloid(R)244FP（実施例E2.2）のDVS等温線を示している。x軸は、r.h.（相対湿度（%））値を示しており、目盛りは、左から右へ、0,0;10,0;20,0;30,0;40,0;50,0;60,0;70,0;80,0;90,0及び、100,0である。y軸は、m値（%）を示しており、目盛りは、下から上へ、-20,0;0,0;20,0;40,0;60,0;80,0及び、100,0である。m（脱着）値は、脱着等温線（記号：）から得られ、m（吸着）
50

値は、吸着等温線（記号：○）から得られる。

【図9】図9は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物Neusilin(R) UFL2（実施例E2.3）のDVS等温線を示している。x軸は、r.h.（相対湿度（%））値を示しており、目盛りは、左から右へ、0, 0; 10, 0; 20, 0; 30, 0; 40, 0; 50, 0; 60, 0; 70, 0; 80, 0; 90, 0; 及び、100, 0である。y軸は、m値（%）を示しており、目盛りは、下から上へ、-20, 0; -10, 0; 0, 0; 10, 0; 20, 0; 30, 0; 40, 0; 50, 0; 60, 0; 及び、70, 0である。m（脱着）値は、脱着等温線（記号：○）から得られ、m（吸着）値は、吸着等温線（記号：○）から得られる。

【図10】図10は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物Neusilin(R) US2（実施例E2.4）のDVS等温線を示している。x軸は、r.h.（相対湿度（%））値を示しており、目盛りは、左から右へ、0, 0; 10, 0; 20, 0; 30, 0; 40, 0; 50, 0; 60, 0; 70, 0; 80, 0; 90, 0; 及び、100, 0である。y軸は、m値（%）を示しており、目盛りは、下から上へ、-20, 0; -10, 0; 0, 0; 10, 0; 20, 0; 30, 0; 40, 0; 50, 0; 60, 0; 70, 0; 及び、80, 0である。m（脱着）値は、脱着等温線（記号：○）から得られ、m（吸着）値は、吸着等温線（記号：○）から得られる。

【図11】図11は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物HPC, Klucel(R) LF（比較実施例CE1.1）のDVS等温線を示している。x軸は、r.h.（相対湿度（%））値を示しており、目盛りは、左から右へ、0, 0; 10, 0; 20, 0; 30, 0; 40, 0; 50, 0; 60, 0; 70, 0; 80, 0; 90, 0; 及び、100, 0である。y軸は、m値（%）を示しており、目盛りは、下から上へ、-5, 0; 0, 0; 5, 0; 10, 0; 15, 0; 20, 0; 25, 0; 30, 0; 35, 0; 及び、40, 0である。m（脱着）値は、脱着等温線（記号：○）から得られ、m（吸着）値は、吸着等温線（記号：○）から得られる。

75% r.h.において、m（脱着）の値は、10.0%であり、m（吸着）の値は、10.2%である；従って、表1中で定義されているm値は、-0.2であり、従って、<0である。

【図12】図12は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物PVP40（比較実施例CE1.2）のDVS等温線を示している。x軸は、r.h.（相対湿度（%））値を示しており、目盛りは、左から右へ、0, 0; 10, 0; 20, 0; 30, 0; 40, 0; 50, 0; 60, 0; 70, 0; 80, 0; 90, 0; 及び、100, 0である。y軸は、m値（%）を示しており、目盛りは、下から上へ、-10, 0; 0, 0; 10, 0; 20, 0; 30, 0; 40, 0; 50, 0; 及び、60, 0である。m（脱着）値は、脱着等温線（記号：○）から得られ、m（吸着）値は、吸着等温線（記号：○）から得られる。75% r.h.において、m（脱着）の値は、26.9%であり、m（吸着）の値は、27.4%である；従って、表1中で定義されているm値は、-0.5であり、従って、<0である。

【図13】図13は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物Solvuluss（比較実施例CE1.3）のDVS等温線を示している。x軸は、r.h.（相対湿度（%））値を示しており、目盛りは、左から右へ、0, 0; 10, 0; 20, 0; 30, 0; 40, 0; 50, 0; 60, 0; 70, 0; 80, 0; 90, 0; 及び、100, 0である。y軸は、m値（%）を示しており、目盛りは、下から上へ、-5, 0; 0, 0; 5, 0; 10, 0; 15, 0; 20, 0; 25, 0; 30, 0; 35, 0; 40, 0; 及び、45, 0である。m（脱着）値は、脱着等温線（記号：○）から得られ、m（吸着）値は、吸着等温線（記号：○）から得られる。75% r.h.において、m（脱着）の値は、10.4%であり、m（吸着）の値は、10.6%である；従って、表1中で定義されているm値は、-0.2であり、従って、<0である。

10

20

30

40

50

【図14】図14は、参照実施例4に記載されているようにして記録された、マトリックス化合物S y l o i d (R) AL-1 FP (比較実施例CE2.1)のDVS等温線を示している。x軸は、r.h. (相対湿度 (%)) 値を示しており、目盛りは、左から右へ、0, 0 ; 10, 0 ; 20, 0 ; 30, 0 ; 40, 0 ; 50, 0 ; 60, 0 ; 70, 0 ; 80, 0 ; 90, 0 ; 及び、100, 0である。y軸は、m値 (%)を示しており、目盛りは、下から上へ、-20, 0 ; -15, 0 ; -10, 0 ; -5, 0 ; 0, 0 ; 5, 0 ; 10, 0 ; 及び、15, 0である。m (脱着) 値は、脱着等温線 (記号:) から得られ、m (吸着) 値は、吸着等温線 (記号:) から得られる。

【図15】図15は、参照実施例2.2に従って調製された非晶質ソホスブビルのXRDを示している。その測定パラメータは、参照実施例2.3において与えられている。該XRD測定のパラメータは、参照実施例2.3に記載されているパラメータと同一である。x軸は、2 / ° 値を示しており、目盛りは、左から右へ、5、10、15、20、25及び35である。y軸は、強度 (カウント) を示しており、目盛りは、下から上へ、0、200、400、600及び800である。

10

【発明を実施するための形態】

【0014】

固体組成物

好ましくは、本発明による固体組成物は、前記ソホスブビルを、前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて、55～95重量%の範囲内の量で、さらに好ましくは、55～92重量%の範囲内の量で、含む。さらに好ましくは、該固体組成物は、前記ソホスブビルを、前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて、55～90重量%の範囲内の量で、さらに好ましくは、60～85重量%の範囲内の量で、さらに好ましくは、70～80重量%の範囲内の量で、含む。該固体組成物のソホスブビル含有量の好ましい範囲は、前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて、70～74重量%、又は、72～76重量%、又は、74～78重量%、又は、76～80重量%である。好ましい範囲は、さらにまた、74～76重量%である。

20

【0015】

従来技術の教示と比較して、特に、WO 2013/101550Aの教示と比較して、本発明は、かくして、ソホスブビルを投与することを必要とする患者に前記ソホスブビルをほんの僅かな回数の投与で又は1回のみの投与でさえ、投与することを可能とする、高いソホスブビル含有量を有している組成物を提供する可能性を提供する。さらに、特に投与形態 (例えば、錠剤) に関して、上記高いソホスブビル含有量は、患者が容易に飲み込むことができる、より小さな錠剤を調製することを可能とする。

30

【0016】

本発明によれば、該組成物に含まれるソホスブビルの少なくとも99重量%は、非晶質形態で存在する。好ましくは、該組成物に含まれるソホスブビルの少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.6重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.7重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.8重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%は、非晶質形態で存在する。さらに好ましくは、該組成物に含まれるソホスブビルの少なくとも99.95重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.99重量%は、非晶質形態で存在する。用語「非晶質形態」は、本発明に関連して使用される場合、X線粉末回折分光法に付されたときに検出可能な結晶形態を全く含んでいないソホスブビルに関する。

40

【0017】

本発明によれば、該固体組成物の少なくとも99重量%は、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなる。好ましくは、該固体組成物の少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.6重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.7重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.8重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%は、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマ

50

トリックス化合物からなる。さらに好ましくは、該固体組成物の少なくとも99.95重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.99重量%は、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなる。

【0018】

例として見なすことができ、そして、ソホスブビルとは異なる10重量%の薬物を含む組成物を記載しているWO 2013/101550Aに開示されている特定の組成物は、当該薬物及びマトリックス物質であるコポビドンに加えて、界面活性剤、即ち、ビタミンE TPGS、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノカルピレート、又は、ビタミンE TGPSとラウリルグリコールFCCの組合せを含む。これらの界面活性剤は、その組成物中に、その組成物の総重量に基づいて、7重量%という極めて多い量で存在すると開示されている。かくして、WO 2013/101550Aは、その最も具体的な実施形態において、物理的に安定な組成物を提供する場合はかなりな量の界面活性剤を使用することが必要であるということを教示しているように思われる。驚くべきことに、少なくとも55重量%のソホスブビルを含む本発明の固体組成物に関して、物理的に安定な組成物を提供するために上記のような界面活性剤は必要ないということが分かった。従って、本発明は、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0.0001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.00001重量%の範囲内の、ビタミンE TPGS (D-アルファ-トコフェリルポリエチレングリコール 1000 スクシネート)、又は、ソルビタンモノラウレート、又は、ビタミンE TGPSとラウリルグリコールFCCの組合せを含む、上記固体組成物にも関する。好ましくは、本発明は、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0.0001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.00001重量%の範囲内の、ポリソルベート20、又は、ポリソルベート40、又は、ポリソルベート60、又は、ポリソルベート80、又は、Cremophor RH 40、又は、Cremophor EL、又は、Gelucire 44/14、又は、Gelucire 50/13、又は、ビタミンE TPGS、又は、プロピレングリコールラウレート、又は、ラウリル硫酸ナトリウム、又は、ソルビタンモノラウレート、又は、これらのうちの2種類以上の組合せ若しくは混合物を含む、上記固体組成物に関する。さらに好ましくは、本発明は、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0.0001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.00001重量%の範囲内の、以下のものを含む、上記固体組成物に関する：ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、例えば、ポリオキシエチレンセロールトリリシノレート、又は、ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL; BASF Corp.)、又は、ポリオキシエチレンセロールオキシステアレート、例えば、ポリエチレングリコール40水素化ヒマシ油 (Cremophor RH 40; 「ポリオキシル40水素化ヒマシ油」又は「マクロゴールグリセロールヒドロキシステアレート」としても知られている)、又は、ポリエチレングリコール60水素化ヒマシ油 (Cremophor RH 60)；又は、ポリオキシエチレンソルビタンのモノ脂肪酸エステル、例えば、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンのモノ脂肪酸エステル、例えば、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート(Tween 80)、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート(Tween 60)、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート(Tween 40)若しくはポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート(Tween 20)、又は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、ポリオキシエチレン(3)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(5)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(2)ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン(5)ステアリルエーテル；又は、ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル、例えば、ポリオキシエチレン(2)ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(3)ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(4)ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(3)オクチルフェニルエーテル；又は、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル

10

20

30

40

50

、例えば、PEG-200モノラウレート、PEG-200ジラウレート、PEG-300ジラウレート、PEG-400ジラウレート、PEG-300ジステアレート、PEG-300ジオレエート；アルキレングリコール脂肪酸モノエステル、例えば、プロピレングリコールモノラウレート（ラウログリコール、例えば、ラウログリコール FCC）；又は、スクロース脂肪酸エステル、例えば、スクロースモノステアレート、スクロースジステアレート、スクロースモノラウレート、スクロースジラウレート；又は、ソルビタン脂肪酸モノエステル、例えば、ソルビタンモノラウレート（Span 20）、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテート（Span 40）、又は、ソルビタンステアレート；又は、D-アルファ-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート；又は、それらの組合せ若しくは混合物；又は、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマー（「ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー」又は「ポリオキシエチレンポリプロピレングリーコール」としても知られている）、例えば、Poloxamer 124、Poloxamer 188、Poloxamer 237、Poloxamer 388若しくはPoloxamer 407、又は、それらの2種類以上の組合せ。さらに好ましくは、本発明は、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0.0001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.00001重量%の範囲内の、HLB値が2~20である製薬上許容される界面活性剤を含む、上記固体組成物に関する。さらに好ましくは、本発明は、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.0001重量%の範囲内の、製薬上許容される非イオン性界面活性剤を含む、上記固体組成物に関する。さらに好ましくは、本発明は、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0.0001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.0001重量%の範囲内の、製薬上許容される界面活性剤を含む、上記固体組成物に関する。いずれの場合にも、上記重量%値は、該固体組成物の総重量に基づいている。

【0019】

少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物に関して、驚くべきことに、動的水蒸気吸着測定に付されたときに固有の特徴を示すマトリックス化合物が本発明によるマトリックス化合物として特に適しているということが分かった。特に、これらのマトリックス化合物が、本発明による該固体組成物の中の非晶質ソホスブビルを、高いソホスブビル含有量であっても、例えば、ソホスブビル含有量が55~95重量%の範囲内であっても、好ましくは、55~92重量%の範囲内であっても、さらに好ましくは、55~90重量%の範囲内であっても、さらに好ましくは、60~85重量%の範囲内であっても、さらに好ましくは、70~80重量%の範囲内であっても、安定化させることができるということが分かった。かくして、上記のような高いソホスブビル含有量においては、該固体組成物に含まれるマトリックス化合物の個々の量は必然的に少なくなるが、動的水蒸気吸着測定に付されたときに固有の特徴を示す該マトリックス化合物は、その非晶質形態にあるソホスブビルを安定化させることができる。従って、驚くべきことに、本発明の好ましい固体組成物のソホスブビルの含有量は従来技術において教示されている含有量よりも著しく高く、従って、安定化させるマトリックス化合物の含有量は著しく低いが、特に、上記で記載した好ましいマトリックス化合物によって、ストレス条件下においてさえ、特に、40、相対湿度75%においてさえ、潮解しない安定な固体組成物を提供することが可能となるということが分かった。さらにまた、本発明の固体組成物中に含まれる、非晶質ソホスブビルは、本発明による固体組成物の中で結晶化する傾向を全く示さないということも分かった。

【0020】

従って、本発明は、少なくとも95%、好ましくは、少なくとも98%、さらに好ましくは、少なくとも99%の水分安定性を有する上記で記載した固体組成物に関し、該水分安定性は、40で相対湿度75%に8週間晒される前の該固体組成物中に存在する固体

10

20

30

40

50

非晶質ソホスブビルの量に対する、40で相対湿度75%に8週間晒された後の該固体組成物中に存在する固体非晶質ソホスブビルの量として定義される。用語「前記のように晒される前(before said exposure)」は、本出願のこの文脈において使用される場合、40で相対湿度75%に晒されるのに先立って、調製された直後に、25、相対湿度30%で貯蔵された固体組成物に関する。従って、本発明は、少なくとも95%、好ましくは、少なくとも98%、さらに好ましくは、少なくとも99%の水分安定性を有する上記で記載した固体組成物にも関し、該水分安定性は、調製された直後に、25、相対湿度30%で貯蔵された時の該固体組成物中に存在する固体非晶質ソホスブビルの量に対する、40で相対湿度75%に8週間晒された後の該固体組成物中に存在する固体非晶質ソホスブビルの量として定義される。

10

【0021】

動的水蒸気吸着測定に付されたときの本発明による好ましいマトリックス化合物の固有の特徴について、これらのマトリックス化合物の吸着・脱着等温線において、25で相対湿度75%における質量差 m (脱着) が、25で相対湿度75%における質量差 m (吸着) と等しいか又はそれよりも大きいということが分かった。さらに好ましくは、25で相対湿度75%における質量差 m (脱着) は、25で相対湿度75%における質量差 m (吸着) よりも大きい。どのような理論にも拘束されることを望むものではないが、該好ましいマトリックス化合物のそれぞれの化学的及び/又は物理的な性質について、該好ましいマトリックス化合物が有している特異的な細孔特性及び/又は特異的な表面特性が、該固体組成物の上記のような低いマトリックス化合物含有量においてさえ、該好ましいマトリックス化合物を該固体組成物中の非晶質ソホスブビルを安定化させるのに特異的に且つ有利に適しているものとし得ると考えられている。25、相対湿度75%における、動的水蒸気吸着測定並びに m (脱着) 及び m (吸着) の値の測定については、本発明の参考実施例4を特に参照されたい。

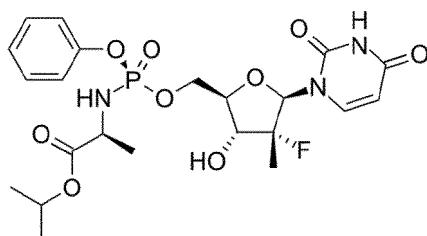
20

【0022】

従って、本発明は、式(I)

【0023】

【化4】



(I)

30

で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該組成物に含まれる前記ソホスブビルの少なくとも99重量%は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも99重量%は前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%、好ましくは、55~90重量%の範囲内、好ましくは、60~85重量%の範囲内、さらに好ましくは、70~80重量%の範囲内の量の前記ソホスブビルを含み、並びに、該少なくとも1種類のマトリックス化合物の吸着・脱着等温線において、25で相対湿度75%における質量差 m (脱着) が、25で相対湿度75%における質量差 m (吸着) と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい、前記固体組成物に関する。

40

【0024】

前記少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物について、特に、親水性ポリマー(好ましくは、親水性水溶性ポリマー)及びケイ素系(silicon-bas

50

e d) 無機吸着剤が、適切なマトリックス化合物であるということが分かった。好ましくは、前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物は、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択される。例えば、前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物は、親水性ポリマー（好ましくは、親水性水溶性ポリマー）及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択される；又は、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択される；又は、少なくとも 1 種類の親水性ポリマー（好ましくは、親水性水溶性ポリマー）と少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤の組合せからなる群から選択される。

【 0 0 2 5 】

親水性ポリマーの例としては、限定するものではないが、多糖類、好ましくは、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン類、ポリエチレングリコール類、ポリエチレングリコール系コポリマー類、ポリアクリル酸類、ポリアクリル酸類の塩、ポリビニルアルコール類、ポリアクリルアミドコポリマー類、メタクリル酸コポリマー類、メタクリレートコポリマー類、ペクチン類、キチン誘導体、キトサン誘導体、ポリホスフェート類、ポリオキサゾリン類及びそれらの 2 種類以上の組合せなどを挙げることができる。親水性ポリマーのさらに具体的な例としては、限定するものではないが、アルキルセルロースからなる群から選択されるセルロース誘導体、好ましくは、メチルセルロース、エチルセルロース又はプロピルセルロース；ヒドロキシアルキルセルロース、好ましくは、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロース；ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、好ましくは、ヒドロキシエチルメチルセルロース（HEMC）又はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；カルボキシアルキルセルロース、好ましくは、カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース（CMHEC）、ヒドロキシエチルカルボキシメチルセルロース（HECMC）；ナトリウムカルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート（HPMCA）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、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（HPMCAS）、及び、それらの 2 種類以上の混合物などを挙げることができる。

【 0 0 2 6 】

ケイ素系無機吸着剤の例としては、限定するものではないが、シリカ、シリケート類及びそれらの 2 種類以上の組合せなどを挙げることができる。例えば、該ケイ素系無機吸着剤は、シリカ類及びそれらの 2 種類以上の混合物からなる群から選択される；又は、シリケート類及びそれらの 2 種類以上の混合物からなる群から選択される；又は、少なくとも 1 種類のシリカと少なくとも 1 種類のシリケートからなる群から選択される。用語「シリケート」は、本発明に関連して使用される場合、陰イオン性ケイ素化合物を含む天然化合物又は合成化合物、好ましくは、酸化物を示している。そのようなシリケート類の例としては、限定するものではないが、構造単位 $[SiO_4]^{4-}$ を含むネソシリケート、構造単位 $[Si_2O_7]^{6-}$ を含むソロシリケート、構造単位 $[Si_nO_{3n}]^{2n-}$ を含むシクロシリケート、構造単位 $[Si_nO_{3n}]^{2n-}$ を含む一本鎖イノシリケート、構造単位 $[Si_{4n}O_{11n}]^{6n-}$ を含む二本鎖イノシリケート、構造単位 $[Si_nO_{5n}]^{2n-}$ を含むフィロシリケート又は構造単位 $[Al_xSi_yO_{2(x+y)}]^{x-}$ を含む 3 次元構造を有するテクトシリケートなどを挙げることができる。用語「シリカ」は、本発明に関連して使用される場合、天然シリカ又は合成シリカを示している。そのようなシリカの例としては、限定するものではないが、フュームドシリカ、沈降シリカ、ゲルシリカ、コロイドシリカなどを挙げることができる。

【 0 0 2 7 】

驚くべきことに、定められた範囲内の pH、好ましくは、少なくとも 6.0 の pH を有するケイ素系無機吸着剤が好ましいということが分かった。さらに好ましくは、前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物は、6.0 ~ 9.0 の範囲内の pH、さらに好ましくは、6.5 ~ 8.5 の範囲内の pH、さらに好ましくは、7.0 ~ 8.0 の範囲内の pH

10

20

30

40

50

を有する。ケイ素系無機吸着剤のpH及びその測定に関しては、本発明の参考実施例1を参照されたい。

【0028】

一般に、本発明の固体組成物が上記で定義した好ましい範囲内にあるpHを有する少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤及びそのような範囲の外にあるpHを有する少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含むということを考えることができる。好ましくは、本発明の固体組成物に含まれる全てのケイ素系無機吸着剤は、上記で定義した好ましい範囲内にあるpHを有している。

【0029】

上記で記載したように、本発明による固体組成物は、少なくとも1種類の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマー及び/又は少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含む。一般に、該固体組成物は、少なくとも1種類の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマー及び少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含むことが可能である。好ましくは、本発明の固体組成物は、少なくとも1種類の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマー又は少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤のいずれかを含む。好ましくは、本発明の固体組成物は、マトリックス化合物として、1種類、2種類又は3種類の、好ましくは、1種類又は2種類の、さらに好ましくは、1種類の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーを含む。好ましくは、本発明の固体組成物は、マトリックス化合物として、1種類、2種類又は3種類の、好ましくは、1種類又は2種類の、さらに好ましくは、1種類のケイ素系無機吸着剤を含む。

10

20

【0030】

第1の好ましい実施形態

従って、本発明の第1の好ましい実施形態によれば、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含み、好ましくは、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤からなり、さらに好ましくは、1種類のケイ素系無機吸着剤からなる。

【0031】

従って、本発明は、式(I)で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該組成物に含まれる前記ソホスブビルの少なくとも99重量%は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも99重量%は前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量の前記ソホスブビルを含み、並びに、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含み、好ましくは、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤からなり、さらに好ましくは、1種類のケイ素系無機吸着剤からなり、該ケイ素系無機吸着剤の吸着-脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい、前記固体組成物に関する。

30

【0032】

さらにまた、本発明は、式(I)で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該組成物に含まれる前記ソホスブビルの少なくとも99重量%は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも99重量%は前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量の前記ソホスブビルを含み、並びに、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含み、好ましくは、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤からなり、さらに好ましくは、1種類のケイ素系無機吸着剤からなり、該ケイ素系無機吸着剤の吸着-脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%にお

40

50

ける質量差 m (脱着) が、25で相対湿度75%における質量差 m (吸着) と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、並びに、該ケイ素系無機吸着剤のpHは、6.0~9.0の範囲内、好ましくは、6.5~8.5の範囲内、さらに好ましくは、7.0~8.0の範囲内にある、前記固体組成物に関する。

[0 0 3 3]

好ましくは、前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤の油吸着量（oil adsorbance）は、1.0～5.0mL/gの範囲内、好ましくは、1.3～4.5mL/gの範囲内、さらに好ましくは、1.5～4.0mL/gの範囲内にある。一般に、本発明の固体組成物が上記で定義した好ましい範囲内にある油吸着量を有する少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤及びそのような範囲の外にある油吸着量を有する少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含むということを考えることができる。好ましくは、本発明の固体組成物に含まれる全てのケイ素系無機吸着剤は、上記で定義した好ましい範囲内にある油吸着量を有している。

〔 0 0 3 4 〕

好ましくは、前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤の嵩密度は、10～500g/mLの範囲内、好ましくは、30～400g/mLの範囲内、さらに好ましくは、50～300g/mLの範囲内にある。一般に、本発明の固体組成物が上記で定義した好ましい範囲内にある嵩密度を有する少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤及びそのような範囲の外にある嵩密度を有する少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含むということを考えることができる。好ましくは、本発明の固体組成物に含まれる全てのケイ素系無機吸着剤は、上記で定義した好ましい範囲内にある嵩密度を有している。

〔 0 0 3 5 〕

好ましくは、前記シリカは、フュームドシリカ、沈降シリカ、ゲルシリカ、コロイドシリカ及びそれらの2種類以上の組合せ（例えば、フュームドシリカと沈降シリカの組合せ、又は、フュームドシリカとコロイドシリカの組合せ、又は、フュームドシリカとゲルシリカの組合せ、又は、沈降シリカとゲルシリカの組合せ、又は、沈降シリカとコロイドシリカの組合せ、又は、ゲルシリカとコロイドシリカの組合せ、又は、フュームドシリカと沈降シリカとゲルシリカの組合せ、又は、フュームドシリカとゲルシリカとコロイドシリカの組合せ、又は、沈降シリカとゲルシリカとコロイドシリカの組合せ、又は、フュームドシリカと沈降シリカとゲルシリカとコロイドシリカの組合せ）からなる群から選択される。好ましいシリカとしては、限定するものではないが、市販化合物である S y l o i d (R) 7 2 F P 、 S y l o i d (R) 2 4 4 F P などを挙げることができ、これらは、いずれも、「 G r a c e 」製である。

〔 0 0 3 6 〕

10

20

30

40

50

リケートは、Mgをさらに含むアルミノシリケートである。好ましいシリケートとしては、限定するものではないが、市販化合物であるNeusilin(R) UFL2、Neusilin(R) US2などを挙げることができ、これらは、いずれも、「Fujichemical Industry Co., Ltd.」製である。

【0037】

従って、本発明は、上記で記載の固体組成物において、前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤がシリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、該シリカは、好ましくは、フュームドシリカ、沈降シリカ、ゲルシリカ、コロイドシリカ及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、該シリケートは、好ましくは、アルミノシリケート（好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ金属元素及び/又は少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート、さらに好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート、さらに好ましくは、マグネシウムを含むアルミノシリケート）である、前記固体組成物に関する。

【0038】

一般に、前記シリカ及び/又は前記シリケートは、結晶形態又は非晶質形態で存在することができる。好ましくは、少なくとも90重量%、さらに好ましくは、少なくとも95重量%、さらに好ましくは、少なくとも99重量%の該少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤が、非晶質形態で存在する。さらに好ましくは、前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤の少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.99重量%は、非晶質形態で存在する。

【0039】

第2の好ましい実施形態

本発明の第2の好ましい実施形態によれば、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、少なくとも1種類の親水性（好ましくは、水溶性）ポリマーを含み、好ましくは、少なくとも1種類の親水性（好ましくは、水溶性）ポリマーからなり、さらに好ましくは、1種類の親水性（好ましくは、水溶性）ポリマーからなる。

【0040】

従って、本発明は、式（I）で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該組成物に含まれる前記ソホスブビルの少なくとも99重量%は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも99重量%は前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量の前記ソホスブビルを含み、並びに、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、親水性（好ましくは、水溶性）ポリマーを含み、好ましくは、親水性（好ましくは、水溶性）ポリマーからなり、該親水性（好ましくは、水溶性）ポリマーの吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m（脱着）が、25で相対湿度75%における質量差m（吸着）と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい、前記固体組成物に関する。

【0041】

好ましくは、前記少なくとも1種類の親水性（好ましくは、水溶性）ポリマーは、いずれの場合にも23、大気圧下において、少なくとも10g/L、さらに好ましくは、少なくとも15g/L、さらに好ましくは、少なくとも20g/L、さらに好ましくは、少なくとも25g/L、さらに好ましくは、少なくとも30g/Lの、水溶解度を有する。

【0042】

親水性（好ましくは、水溶性）ポリマーの例としては、限定するものではないが、多糖類、好ましくは、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン類、ポリエチレングリコール類、ポリエチレングリコールに基づくコポリマー、ポリアクリル酸類、ポリアクリル酸類の塩、ポリビニルアルコール類、ポリアクリルアミドコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリレートコポリマー、ペクチン類、キチン誘導体、キトサン誘導体、ポリホス

10

20

30

40

50

フェート類、ポリオキサゾリン類及びそれらの2種類以上の混合物又は組合せなどを挙げることができる。

【0043】

前記少なくとも1種類の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーの化学的性質に関して、多糖類及び多糖類の誘導体が好ましい。該多糖類は、ホモグリカン又はヘテログリカンであることができる。さらに、該多糖類は、天然化合物又は合成化合物であることができる。多糖類の誘導体に関して、該多糖類の単糖ユニットの1以上のヒドロキシル基において誘導体化されている化合物が好ましい。多糖類及び多糖類の誘導体としては、限定するものではないが、セルロース及びセルロース誘導体、例えば、アルキルセルロース、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース又はプロピルセルロース；ヒドロキシアルキルセルロース、例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロース；ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、例えば、ヒドロキシエチルメチルセルロース(HEMC)又はヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；カルボキシアルキルセルロース、例えば、カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース(CMHEC)、ヒドロキシエチルカルボキシメチルセルロース(HECMC)；ナトリウムカルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート(HPMCA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネート(HPMCAS)、及び、それらの2種類以上の混合物又は組合せなどを挙げることができる。

10

20

30

40

【0044】

好ましくは、前記少なくとも1種類の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体を含み、好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体からなる。さらに好ましくは、前記少なくとも1種類の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を含み、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)からなる。

【0045】

好ましくは、前記セルロース誘導体(好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)の重量平均分子量(M_w)は、7~225kDaの範囲内にあり、さらに好ましくは、7~00kDaの範囲内、さらに好ましくは、7~30kDaの範囲内にある。本発明によれば、該固体組成物は、重量平均分子量(M_w)においてのみ異なっている、2種類以上のセルロース誘導体、好ましくは、2種類以上のヒドロキシアルキルアルキルセルロース、さらに好ましくは、2種類以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースを、含むことが可能である。

【0046】

好ましくは、前記セルロース誘導体(好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)の分子置換度(molecular degree of substitution)(DS)は、0.3~2.8の範囲内にあり、さらに好ましくは、0.6~2.5の範囲内、さらに好ましくは、1.0~2.3の範囲内、さらに好ましくは、1.3~2.0の範囲内にある。本発明によれば、該固体組成物は、分子置換度においてのみ異なっている、2種類以上のセルロース誘導体、好ましくは、2種類以上のヒドロキシアルキルアルキルセルロース、さらに好ましくは、2種類以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースを、含むことが可能である。パラメータ「DS」は、所与のヒドロキシアルキルアルキルセルロースのアントヒドログルコース単位1つ当たりにおけるヒドロキシアルキルアルキル化された部位の数を示している。

【0047】

さらに、本発明によれば、該固体組成物は、分子置換度及び重量平均分子量(M_w)に

50

おいて異なっている、2種類以上のセルロース誘導体、好ましくは、2種類以上のヒドロキシアルキルアルキルセルロース、さらに好ましくは、2種類以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースを、含むことが可能である。

【0048】

さらにまた、本発明は、式(I)で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該組成物に含まれる前記ソホスブビルの少なくとも99重量%は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも99重量%は前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量の前記ソホスブビルを含み、並びに、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体を含み、好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体からなり、ここで、該セルロース誘導体は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる、前記固体組成物にも関する。

10

【0049】

さらにまた、好ましくは、本発明は、式(I)で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該組成物に含まれる前記ソホスブビルの少なくとも99重量%は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも99重量%は前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量の前記ソホスブビルを含み、並びに、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含み、好ましくは、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤からなり、さらに好ましくは、1種類のケイ素系無機吸着剤からなり、該ケイ素系無機吸着剤の吸着-脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、前記固体組成物は、少なくとも95%、好ましくは、少なくとも98%、さらに好ましくは、少なくとも99%の水分安定性を有しており、該水分安定性は、40で相対湿度75%に8週間晒される前の該固体組成物中に存在する固体非晶質ソホスブビルの量に対する、40で相対湿度75%に8週間晒された後の該固体組成物中に存在する固体非晶質ソホスブビルの量として定義される、前記固体組成物に関する。

20

【0050】

さらにまた、好ましくは、本発明は、式(I)で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該組成物に含まれる前記ソホスブビルの少なくとも99重量%は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも99重量%は前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量の前記ソホスブビルを含み、並びに、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーを含み、好ましくは、親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーからなり、該親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーの吸着-脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、並びに、前記親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択され、前記親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーは、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロ

30

40

50

ースからなり、前記固体組成物は、少なくとも 95%、好ましくは、少なくとも 98%、さらに好ましくは、少なくとも 99% の水分安定性を有しており、該水分安定性は、40 で相対湿度 75% に 8 週間晒される前の該固体組成物中に存在する固体非晶質ソホスビルの量に対する、40 で相対湿度 75% に 8 週間晒された後の該固体組成物中に存在する固体非晶質ソホスビルの量として定義される、前記固体組成物に関する。

【0051】

好ましくは、本発明の固体組成物は、固体分散体である。用語「固体分散体」は、本発明に関連して使用される場合、固体状態（即ち、液体でも気体でもない状態）にある組成物に関し、ここで、前記非晶質ソホスビルは、該固体分散体に含まれる前記少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物の少なくとも 1 種類の中に分散されており、好ましくは、該固体分散体に含まれる前記少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物の全ての中に分散されている。

10

【0052】

該固体組成物の調製方法

本発明は、非晶質ソホスビルを含む固体組成物、特に、上記固体組成物の調製にも関する。

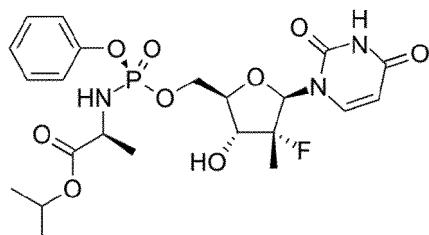
【0053】

従って、本発明は、式 (I)

【0054】

【化 5】

20



(I)

で表されるソホスビル及び少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物を調製する方法、好ましくは、本明細書中に記載の固体組成物を調製する方法に関し、ここで、該調製方法は、好ましくは、ホットメルト法で、さらに好ましくは、ホットメルト押出法で、固体形態にある該少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を固体形態にある該ソホスビルと一緒に溶解させることによって、ソホスビルを前記少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込むことを含み、前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物に対する前記ソホスビルの重量比は、少なくとも 5.5 : 4.5 である。

30

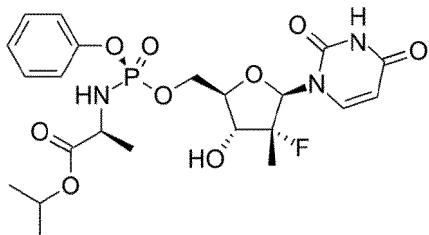
【0055】

従って、本発明は、式 (I)

【0056】

【化 6】

40



(I)

で表されるソホスビル及び少なくとも 1 種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物を調製する方法、好ましくは、本明細書中に記載の固体組成物を調製する

50

方法に関し、ここで、該調製方法は、前記ソホスブビルを少なくとも1種類の溶媒に溶解させた溶液から出発して、ソホスブビルを前記少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込むことを含み、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に対する前記ソホスブビルの重量比は、少なくとも5.5:4.5である。

【0057】

本発明によれば、該固体組成物を調製するための出発物質として使用されるソホスブビルの前記溶液は、考え得る全ての方法に従って調製することができる。例えば、該溶液は、非晶質ソホスブビルから、1種類以上の結晶形態で存在する結晶ソホスブビルから、ソホスブビル塩から、ソホスブビル溶媒和物から、ソホスブビル水和物から、又は、それらの2種類以上の組合せから、調製することができる。

10

【0058】

例えば、結晶形態1で存在する結晶ソホスブビルから調製された溶液から出発することができる。ソホスブビルの結晶形態1の調製については、例えば、WO 2011/123645 Aに記載されている。

【0059】

さらに、非晶質ソホスブビルから調製された溶液から出発することも可能である。従つて、本発明は、さらにまた、上記調製方法において、少なくとも1種類の溶媒中のソホスブビルの前記溶液を、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%がその非晶質形態で存在するソホスブビルから調製する、前記調製方法にも関する。

20

【0060】

前記非晶質ソホスブビルを調製する方法に関しては、どのような特定の制限も存在しない。一般に、前記非晶質ソホスブビルは、少なくとも1種類の結晶形態で存在するソホスブビルから、又は、非晶質形態で存在するソホスブビルから、又は、少なくとも1種類の結晶形態と非晶質形態の混合物として存在するソホスブビルから、調製することができる。好ましくは、該非晶質ソホスブビルは、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が少なくとも1種類の結晶形態で、例えば、結晶形態1で存在するソホスブビルから調製する。一般に、該結晶及び/又は非晶質ソホスブビルを、そこから非晶質ソホスブビルが得られるメルト法、好ましくは、ホットメルト法、さらに好ましくは、ホットメルト押出法に付すか、又は、該結晶及び/又は非晶質ソホスブビルを、少なくとも1種類の溶媒に溶解させ、得られた溶液を、そこから非晶質ソホスブビルが得られる少なくとも1種類の処理段階に付す。好ましくは、該結晶及び/又は非晶質ソホスブビル、好ましくは、該結晶ソホスブビルを、少なくとも1種類の溶媒に溶解させ、得られた溶液を、そこから非晶質ソホスブビルが得られる少なくとも1種類の処理段階に付す。該少なくとも1種類の溶媒に関しては、どのような特定の制限も存在しない。好ましくは、該少なくとも1種類の溶媒は、水、C1-C3ケトン、C1-C2ハロゲン化炭化水素、C1-C4アルコール、C2-C6エーテル、C3-C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、さらに好ましくは、水、C1-C4アルコール、C1-C3ケトン及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、ここで、さらに好ましくは、該少なくとも1種類の溶媒は、水及びC1-C4アルコールを含み、さらに好ましくは、水及びC1-C4アルコールからなり、好ましくは、水及びエタノールを含み、さらに好ましくは、水及びエタノールからなり、又は、アセトンを含み、さらに好ましくは、アセトンからなる。そこから非晶質ソホスブビルが得られる前記少なくとも1種類の処理段階に関しては、非晶質ソホスブビルが得られるのであれば、どのような特定の制限も存在しない。好ましくは、該処理段階は、ソホスブビルの前記溶液の少なくとも一部分を、凍結乾燥又は急速乾燥に付すことを含み、好ましくは、急速乾燥に付すことを含み、ここで、該急速乾燥は、好ましくは、少なくとも1種類の噴霧プロセスを含み、及び、さらに好ましくは、噴霧乾燥又は噴霧造粒によって実施し、好ましくは、噴霧乾燥によって実施する。該急速乾燥に先だって、ソホス

30

40

50

ビルの該溶液を、例えば、濾過によって、遠心分離によって、蒸発させることによって、該溶液にソホスブビルを添加することによって、又は、前記方法のうちの2種類以上を組み合わせによって、ソホスブビル含有量に関して濃縮することができる。

【0061】

従って、本発明は、上記調製方法において、該ソホスブビルが、
(i) 少なくとも1種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも1種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が少なくとも1種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；
(ii) (i)において提供されたソホスブビルを、メルト法、好ましくは、ホットメルト法、さらに好ましくは、ホットメルト押出法に付して、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；
を含む方法によって調製される、前記調製方法にも関する。

10

【0062】

従って、本発明は、上記調製方法において、該ソホスブビルが、
(i) 少なくとも1種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも1種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が少なくとも1種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；
(ii) (i)に従って提供されたソホスブビルの少なくとも一部分を少なくとも1種類の溶媒に溶解させて、該ソホスブビルを含む溶液を得ること；
(iii) (ii)に従って得られた溶液の少なくとも一部分を、場合により濃縮した後で、凍結乾燥又は急速乾燥、好ましくは、急速乾燥に付して、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；
を含む方法によって調製される、前記調製方法にも関する。

20

【0063】

前記好ましい急速乾燥法である前記噴霧乾燥は、前記非晶質ソホスブビルが得られるのであれば、特定の制限を受けることはない。例えば、使用される入口温度は、50～100の範囲内であり得る。例えば、使用される出口温度は、20～70の範囲内であり得る。

30

【0064】

一般に、本発明は、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを調製する方法にも関し、ここで、該調製方法は、

(i) 少なくとも1種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも1種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が少なくとも1種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；
(ii) (i)に従って提供されたソホスブビルの少なくとも一部分を少なくとも1種類の溶媒に溶解させて、該ソホスブビルを含む溶液を得ること；
(iii) (ii)に従って得られた溶液の少なくとも一部分を、場合により濃縮した後で、急速乾燥に付して、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；
を含み、(ii)に従う前記少なくとも1種類の溶媒は、好ましくは、水、C1-C3ケ

40

50

トン、C1-C2ハロゲン化炭化水素、C1-C4アルコール、C2-C6エーテル、C3-C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、さらに好ましくは、水、C1-C4アルコール、C1-C3ケトン及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、ここで、さらに好ましくは、該少なくとも1種類の溶媒は、水及びC1-C4アルコールを含み、さらに好ましくは、水及びC1-C4アルコールからなり、好ましくは、水及びエタノールを含み、さらに好ましくは、水及びエタノールからなり、又は、アセトンを含み、さらに好ましくは、アセトンからなる。

【0065】

本発明によれば、好ましくは、少なくとも99重量%が前記固体ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなる固体組成物が得られる。さらに好ましくは、少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.6重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.7重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.8重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなる固体組成物が得られる。さらに好ましくは、少なくとも99.95重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.99重量%が前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなる固体組成物が得られる。

10

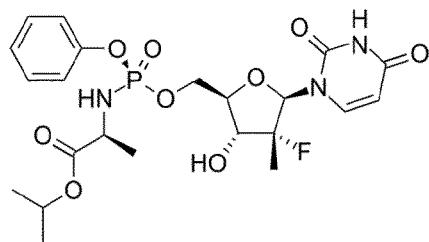
【0066】

従って、本発明は、式(I)

【0067】

【化7】

20



(I)

で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物を調製する方法、好ましくは、上記で記載の固体組成物を調製する方法に関し、ここで、該調製方法は、好ましくは、ホットメルト法で、さらに好ましくは、ホットメルト押出法で、固体形態にある該少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を固体形態にある該ソホスブビルと一緒に溶解させることによって、ソホスブビルを前記少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込むことを含み、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に対する前記ソホスブビルの重量比は、少なくとも5.5:4.5であり、並びに、ここで、該固体組成物を調製するために、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に加えて、該調製方法の後で、該固体組成物中に最大で1重量%、好ましくは、最大で0.5重量%、さらに好ましくは、最大で0.4重量%、さらに好ましくは、最大で0.3重量%、さらに好ましくは、最大で0.2重量%、さらに好ましくは、最大で0.1重量%、さらに好ましくは、最大で0.05重量%、さらに好ましくは、最大で0.01重量%残留する、前記固体ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物以外の化合物を使用し、前記重量%値は、該調製方法から得られる最終的な固体組成物の総重量に基づいている。

30

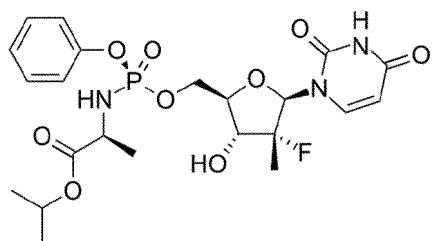
【0068】

従って、本発明は、式(I)

【0069】

40

【化 8】



(I)

で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物を調製する方法、好ましくは、上記で記載の固体組成物を調製する方法に関し、ここで、該調製方法は、前記ソホスブビルを少なくとも1種類の溶媒に溶解させた溶液から出発して、ソホスブビルを前記少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込むことを含み、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に対する前記ソホスブビルの重量比は、少なくとも5.5:4.5であり、並びに、ここで、該固体組成物を調製するために、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に加えて、該調製方法の後で、該固体組成物中に最大で1重量%、好ましくは、最大で0.5重量%、さらに好ましくは、最大で0.4重量%、さらに好ましくは、最大で0.3重量%、さらに好ましくは、最大で0.2重量%、さらに好ましくは、最大で0.1重量%、さらに好ましくは、最大で0.05重量%、さらに好ましくは、最大で0.01重量%残留する、前記固体ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物以外の化合物を使用し、前記重量%値は、該調製方法から得られる最終的な固体組成物の総重量に基づいている。

10

20

30

40

50

【0070】

好ましくは、本発明は、上記で記載した調製方法において、該固体組成物を調製するために、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に加えて、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0.0001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.00001重量%の範囲内の、ビタミンE TPGS (D-アルファ-トコフェリルポリエチレングリコール 1000 スクシネート)、又は、ソルビタンモノラウレート、又は、ビタミンE TGPSとラウリルグリコールFCCの組合せを使用する、前記調製方法に関する。好ましくは、本発明は、上記で記載した調製方法において、該固体組成物を調製するために、(i)に従って提供された固体ソホスブビル及び(ii)において使用されている少なくとも1種類のマトリックス化合物に加えて、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.00001重量%の範囲内の、ポリソルベート20、又は、ポリソルベート40、又は、ポリソルベート60、又は、ポリソルベート80、又は、Cremophor RH 40、又は、Cremophor EL、又は、Gelucire 44/14、又は、Gelucire 50/13、又は、ビタミンE TPGS、又は、プロピレングリコールラウレート、又は、ラウリル硫酸ナトリウム、又は、ソルビタンモノラウレート、又は、これらのうちの2種類以上の組合せ若しくは混合物を使用する、前記調製方法に関する。さらに好ましくは、本発明は、上記で記載した調製方法において、該固体組成物を調製するために、(i)に従って提供された固体ソホスブビル及び(ii)において使用されている少なくとも1種類のマトリックス化合物に加えて、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.00001重量%の範囲内の、以下のものを使用する、前記調製方法に関する：ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、例えば、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート、又は、ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL; BASF Corp.)、又は、ポリオキシエチレングリセロールオキシステアレート

、例えば、ポリエチレングリコール40水素化ヒマシ油（Cremophor RH 40；「ポリオキシル40水素化ヒマシ油」又は「マクロゴールグリセロールヒドロキシテアレート」としても知られている）、又は、ポリエチレングリコール60水素化ヒマシ油（Cremophor RH 60）；又は、ポリオキシエチレンソルビタンのモノ脂肪酸エステル、例えば、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンのモノ脂肪酸エステル、例えば、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート（Tween 80）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノステアレート（Tween 60）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノパルミテート（Tween 40）若しくはポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート（Tween 20）、又は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、ポリオキシエチレン（3）ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン（5）セチルエーテル、ポリオキシエチレン（2）ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン（5）ステアリルエーテル；又は、ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル、例えば、ポリオキシエチレン（2）ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン（3）ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン（4）ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン（3）オクチルフェニルエーテル；又は、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、例えば、PEG-200モノラウレート、PEG-200ジラウレート、PEG-300ジラウレート、PEG-400ジラウレート、PEG-300ジステアレート、PEG-300ジオレエート；アルキレングリコール脂肪酸モノエステル、例えば、プロピレングリコールモノラウレート（ラウログリコール、例えば、ラウログリコール FCC）；又は、スクロース脂肪酸エステル、例えば、スクロースモノステアレート、スクロースジステアレート、スクロースモノラウレート、スクロースジラウレート；又は、ソルビタン脂肪酸モノエステル、例えば、ソルビタンモノラウレート（Span 20）、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテート（Span 40）、又は、ソルビタンステアレート；又は、D-アルファ-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート；又は、それらの組合せ若しくは混合物；又は、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマー（「ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー」又は「ポリオキシエチレンポリプロピレングリコール」としても知られている）、例えば、Poloxamer 124、Poloxamer 188、Poloxamer 237、Poloxamer 388若しくはPoloxamer 407、又は、それらの2種類以上の組合せ。さらに好ましくは、本発明は、上記で記載した調製方法において、該固体組成物を調製するために、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に加えて、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.0001重量%の範囲内の、HLB値が2~20である製薬上許容される界面活性剤を使用する、前記調製方法に関する。さらに好ましくは、本発明は、上記で記載した調製方法において、該固体組成物を調製するために、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に加えて、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.0001重量%の範囲内の、非イオン性界面活性剤を使用する、前記調製方法に関する。さらに好ましくは、本発明は、上記で記載した調製方法において、該固体組成物を調製するために、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に加えて、0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満、さらに好ましくは、0~0.0001重量%の範囲内の、界面活性剤を使用する、前記調製方法に関する。いずれの場合にも、上記重量%値は、該調製方法から得られる最終的な固体組成物の総重量に基づいている。

【0071】

好ましくは、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に対する前記固体ソホスブビルの重量比は、5.5:4.5~9.5:0.5の範囲内にあり、さらに好ましくは、5

10

20

30

40

50

. 5 : 4 . 5 ~ 9 . 2 : 0 . 8 の範囲内にある。さらに好ましくは、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に対する前記固体ソホスブビルの重量比は、5 . 5 : 4 . 5 ~ 9 : 1 の範囲内にあり、好ましくは、6 : 4 ~ 8 . 5 : 1 . 5 の範囲内にあり、さらに好ましくは、7 : 3 ~ 8 : 2 の範囲内にある。前記少なくとも1種類のマトリックス化合物に対する前記固体ソホスブビルの好ましい範囲は、7 : 3 ~ 7 . 4 : 2 . 6、又は、7 . 2 : 2 . 8 ~ 7 . 6 : 2 . 4、又は、7 . 4 : 2 . 6 ~ 7 . 8 : 2 . 2、又は、7 . 6 : 2 . 4 ~ 8 : 2 である。好ましい範囲は、さらにまた、7 . 4 : 2 . 6 ~ 7 . 6 : 2 . 4 である。用語「前記少なくとも1種類のマトリックス化合物」は、本発明に関連して使用される場合、使用される全てのマトリックス化合物の総量に関する。

【0072】

10

好ましいマトリックス化合物に関しては、「固体組成物」のセクションにおける個々の上記記載を参照することができる。特に、本発明の調製方法において使用される好ましいマトリックス化合物は、これらのマトリックス化合物の吸着・脱着等温線において、25で相対湿度75%における質量差 m (脱着) が、25で相対湿度75%における質量差 m (吸着) と等しいか又はそれよりも大きいということを特徴とするということが分かった。一層さらに好ましくは、25で相対湿度75%における質量差 m (脱着) は、25で相対湿度75%における質量差 m (吸着) よりも大きい。

【0073】

20

前記少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物に関して、親水性ポリマー(好ましくは、親水性水溶性ポリマー)及びケイ素系無機吸着剤が、適切なマトリックス化合物であるということが分かった。好ましくは、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される。例えば、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、親水性ポリマー(好ましくは、親水性水溶性ポリマー)及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される;又は、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される;又は、少なくとも1種類の親水性ポリマー(好ましくは、親水性水溶性ポリマー)と少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤の組合せからなる群から選択される。従って、本発明は、上記で記載した調製方法において、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される、前記調製方法にも関する。好ましくは、該ケイ素系無機吸着剤は、定められた範囲内のpHを有し、好ましくは、少なくとも6.0のpHを有する。さらに好ましくは、該ケイ素系無機吸着剤は、6.0~9.0の範囲内のpH、さらに好ましくは、6.5~8.5の範囲内のpH、さらに好ましくは、7.0~8.0の範囲内のpHを有する。好ましいpH範囲は、例えば、7.0~7.4、又は、7.2~7.6、又は、7.4~7.8、又は、7.6~8.0である。

30

【0074】

本発明によれば、少なくとも1種類の溶媒中に溶解して存在する前記ソホスブビルを前記少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込む。一般に、該固体ソホスブビルを前記少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなる該マトリックスに埋め込むために、全ての適切なプロセスを使用することができる。

40

【0075】

一般に、どの溶媒を使用するか、又は、溶媒のどの混合物若しくは組合せを使用するかに対して、該ソホスブビルを選択された温度条件下及び圧力条件下において本質的に溶解させることができるのであれば、特別な制限は存在しない。用語「本質的に溶解される」は、本発明に関連して使用される場合、該ソホスブビルの少なくとも99重量%、好ましくは、少なくとも99.9重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.99重量%が溶解される、プロセスに関する。

【0076】

50

好ましくは、前記少なくとも1種類の溶媒は、水、有機溶媒及びそれらの2種類以上の

組合せ（例えば、水と少なくとも 1 種類の有機溶媒の組合せ、又は、少なくとも 2 種類の有機溶媒の組合せ）からなる群から選択される。好ましくは、該有機溶媒は、以下のものからなる群から選択される： C 1 - C 2 ハロゲン化炭化水素、 C 1 - C 4 アルコール、例えば、 C 1 アルコール、 C 2 アルコール、 C 3 アルコール又は C 4 アルコール； C 3 - C 6 ケトン、例えば、 C 3 ケトン、 C 4 ケトン、 C 5 ケトン又は C 6 ケトン； C 2 - C 6 エーテル、例えば、 C 2 エーテル、 C 3 エーテル、 C 4 エーテル、 C 5 エーテル又は C 6 エーテル； C 3 - C 5 エステル、例えば、 C 3 エステル、 C 4 エステル又は C 5 エステル；及び、それらの 2 種類以上の組合せ。用語「 C x 」は、本発明に関連して使用される場合、個々の化合物の炭素原子の総数「 x 」に関する。例えば、用語「 C 2 アルコール」は、エタノール及びエタンジオールを包含し、用語「 C 3 ケトン」は、アセトンを包含する。

10

【 0 0 7 7 】

本発明の調製方法によれば、前記ソホスブビル溶液に基づいて、前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物をさらに含む混合物を調製するのが好ましく、ここで、該混合物は、該少なくとも 1 種類の溶媒の化学的性質及び該少なくとも 1 種類のマトリックス化合物の化学的性質に応じて、溶液又は分散液であることができ、及び、該混合物を、乾燥後に該少なくとも 1 種類の溶媒の少なくとも 99 重量%、好ましくは、少なくとも 99.9 重量%、さらに好ましくは、少なくとも 99.9 重量%が除去されて該固体組成物が得られるような、少なくとも 1 種類の適切な乾燥プロセスに付すのが好ましい。

20

【 0 0 7 8 】

一般に、本発明の調製方法によれば、前記ソホスブビルを前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物と一緒に前記少なくとも 1 種類の溶媒に添加し、得られた混合物を乾燥させることが可能である。

【 0 0 7 9 】

2 種類以上のマトリックス化合物を使用する場合、1 種類以上の第 1 のマトリックス化合物を前記少なくとも 1 種類の溶媒に添加し、得られた混合物に前記ソホスブビルを添加し、及び、得られたソホスブビル含有混合物に 1 種類以上の第 2 のマトリックス化合物を添加することが可能である。2 種類以上のマトリックス化合物を使用する場合、前記ソホスブビルを前記少なくとも 1 種類の溶媒の第 1 の部分に添加し、前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物を前記少なくとも 1 種類の溶媒の第 2 の部分に添加し、得られた 2 種類の混合物を適切に合することも可能である。2 種類以上のマトリックス化合物を使用する場合、前記ソホスブビルを 1 種類以上の第 1 のマトリックス化合物と一緒に前記少なくとも 1 種類の溶媒の第 1 の部分に添加し、1 種類以上の第 2 のマトリックス化合物を前記少なくとも 1 種類の溶媒の第 2 の部分に添加し、得られた 2 種類の混合物を適切に合することも可能である。さらに、2 種類以上のマトリックス化合物を使用する場合、別の順番で混合することも考えることができる。

30

【 0 0 8 0 】

2 種類以上の溶媒を使用する場合、前記ソホスブビル及び前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物を 1 種類以上の第 1 の溶媒に添加し、得られた混合物を 1 種類以上の第 2 の溶媒に添加することが可能である。2 種類以上の溶媒を使用する場合、前記ソホスブビルを 1 種類以上の第 1 の溶媒に添加し、前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物を 1 種類以上の第 2 の溶媒に添加し、得られた 2 種類の混合物を適切に合することも可能である。2 種類以上の溶媒を使用する場合、前記ソホスブビルの第 1 の部分及び前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物の第 1 の部分を 1 種類以上の第 1 の溶媒に添加し、前記ソホスブビルの第 2 の部分及び前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物の第 2 の部分を 1 種類以上の第 2 の溶媒に添加し、得られた 2 種類の混合物を適切に合することも可能である。さらに、2 種類以上の溶媒を使用する場合、別の順番で混合することも考えることができる。

40

【 0 0 8 1 】

2 種類以上の溶媒及び 2 種類以上のマトリックス化合物を使用する場合、上記で記載し

50

た混合の順番を、適宜、適切に適合させることができる。

【0082】

本発明の第1の好ましい実施形態によれば、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される。

【0083】

考えられ得る、好ましい及びさらに好ましい特定のケイ素系無機吸着剤に関しては、上記「固体組成物」のセクションにおける個々の開示を参照する。従って、本発明の好ましい調製方法によれば、前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤は、好ましくは、6.0～9.0の範囲内のpH、さらに好ましくは、6.5～8.5の範囲内のpH、さらに好ましくは、7.0～8.0の範囲内のpHを有する、シリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、該シリカは、フュームドシリカ、沈降シリカ、ゲルシリカ、コロイドシリカ及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、該シリケート類は、アルミノシリケート類、好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ金属元素及び/又は少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート類、さらに好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート類、さらに好ましくは、マグネシウムを含むアルミノシリケート類である。本発明の特に好ましい調製方法によれば、好ましくは、6.0～9.0の範囲内のpH、さらに好ましくは、6.5～8.5の範囲内のpH、さらに好ましくは、7.0～8.0の範囲内のpHを有する、前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤は、シリカ及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、該シリカは、フュームドシリカ、沈降シリカ、ゲルシリカ、コロイドシリカ及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される。本発明の特に好ましいさらなる調製方法によれば、好ましくは、6.0～9.0の範囲内のpH、さらに好ましくは、6.5～8.5の範囲内のpH、さらに好ましくは、7.0～8.0の範囲内のpHを有する、前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤は、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、該シリケート類は、アルミノシリケート類、好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ金属元素及び/又は少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート類、さらに好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート類、さらに好ましくは、マグネシウムを含むアルミノシリケート類である。

【0084】

前記少なくとも1種類のマトリックス化合物がケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される上記の場合、当該調製方法が固体形態にある前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を固体形態にある前記ソホスブビルと一緒に溶融させることを含むか、又は、当該調製方法が前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を前記ソホスブビルを含む溶液に分散させることを含むことが好ましい。

【0085】

従って、その中で前記ソホスブビルを溶解させることができあり且つ前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を分散させることができ可能な溶媒が好ましい。好ましくは、該少なくとも1種類の適切な溶媒は、水、C1-C3ケトン、C1-C2ハロゲン化炭化水素、C3-C4アルコール、C2-C6エーテル、C3-C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、さらに好ましくは、C1-C3ケトン及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される。さらに好ましくは、該少なくとも1種類の溶媒は、アセトンを含み、さらに好ましくは、アセトンからなる。

【0086】

前記少なくとも1種類の溶媒に対する前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤の重量比に関しては、最終的に得られた混合物が前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤が前記少なくとも1種類の溶媒中に、前記ソホスブビルの溶液中に分散されている混合物であり且つその混合物をその後の乾燥段階に付すことが可能であれば、特定の制限は存在しない。好ましくは、前記少なくとも1種類の溶媒（好ましくは、アセトン）に対する前記ソホスブビル+前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤、好ま

10

20

30

40

50

しくは、前記ソホスブビル + 前記少なくとも 1 種類のシリカ、の重量比は、0.01 : 1 ~ 0.3 : 1 の範囲内にあり、好ましくは、0.02 : 1 ~ 0.2 : 1 の範囲内にあり、さらに好ましくは、0.05 : 1 ~ 0.2 : 1 の範囲内にある。さらにまた、好ましくは、前記少なくとも 1 種類の溶媒（好ましくは、アセトン）に対する前記ソホスブビル + 前記少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤、好ましくは、前記ソホスブビル + 前記少なくとも 1 種類のシリケート（好ましくは、アルミノシリケート、好ましくは、少なくとも 1 種類のアルカリ金属元素及び / 又は少なくとも 1 種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート、さらに好ましくは、少なくとも 1 種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート、さらに好ましくは、マグネシウムを含むアルミノシリケート）の重量比は、0.01 : 1 ~ 0.3 : 1 の範囲内にあり、好ましくは、0.02 : 1 ~ 0.2 : 1 の範囲内にあり、さらに好ましくは、0.05 : 1 ~ 0.2 : 1 の範囲内にある。
10

【0087】

前記ソホスブビルを前記少なくとも 1 種類の溶媒に溶解させるプロセスを促進及び / 又は改善するために、適切な方法を適用することができる。例えば、適切な温度を選択することによって、攪拌することによって、及び / 又は、当該個々の混合物を超音波処理に付すことによって、該溶解プロセスに影響を及ぼすことが可能であり、ここで、これらの方法は、該混合プロセスの全体をとおして、又は、該混合プロセスの 1 以上の部分に対して、適用することができる。

【0088】

好ましくは、前記ソホスブビルを前記少なくとも 1 種類の溶媒に溶解させた溶液中の前記少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤（好ましくは、シリカ、シリケート類及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択される前記少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤）の分散液は、10 ~ 40 の範囲内の温度で、さらに好ましくは、15 ~ 35 の範囲内の温度で、さらに好ましくは、20 ~ 30 の範囲内の温度で、好ましくは、周囲圧力下で、調製する。
20

【0089】

上記で述べたように、前記ソホスブビル及び前記少なくとも 1 種類のマトリックス化合物を含む前記分散液を、好ましくは、乾燥段階に付す。従って、本発明は、上記で記載した調製方法において、前記埋め込みが該分散液を乾燥に付すことを含む、前記調製方法にも関する。
30

【0090】

一般に、該乾燥をどのように行うかについては特定の制限は存在しない。考え得る乾燥方法としては、限定するものではないが、以下のものを挙げることができる： 直接乾燥、例えば、適切なオープン内におけるバッチ乾燥、又は、連続乾燥、又は、噴霧乾燥若しくは噴霧造粒、例えば、バンド乾燥装置内における乾燥、又は、濾過若しくは遠心分離とそれに続く乾燥； 間接乾燥、例えば、ドラム乾燥、又は、真空乾燥、又は、蒸発； 及び、凍結乾燥（freeze drying）、例えば、凍結乾燥（lyophilization）。2 種類以上の異なる乾燥方法の組合せを適用することも可能である。好ましくは、前記ソホスブビルを前記少なくとも 1 種類の溶媒に溶解させた溶液中の前記少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤（好ましくは、シリカ、シリケート類及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択される前記少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤）の分散液を、間接乾燥を含む乾燥、好ましくは、蒸発又は濾過を含む乾燥、さらに好ましくは、蒸発及び真空乾燥を含む乾燥、又は、濾過及び真空乾燥を含む乾燥に付す。従って、本発明は、上記で記載した調製方法において、該調製方法が、前記ソホスブビルを前記少なくとも 1 種類の溶媒に溶解させた溶液中の前記少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤（好ましくは、シリカ、シリケート類及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択される前記少なくとも 1 種類のケイ素系無機吸着剤）の分散液を、その分散液を濾過することによる乾燥に付すこと、又は、その分散液を蒸発させ及び場合により真空乾燥されることによる乾燥に付することを含む、前記調製方法にも関する。
40

【0091】

10

20

30

40

50

本発明の第2の好ましい実施形態によれば、前記少なくとも1種類のマトリックス化合物は、親水性(好ましくは、水溶性)ポリマー及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される。

【0092】

考えられ得る、好ましい及びさらに好ましい特定の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーに関しては、上記「固体組成物」のセクションにおける個々の開示を参照する。従って、本発明の特に好ましい調製方法によれば、前記少なくとも1種類の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーは、ヒドロキシアルキルアルキセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体を含み、好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体からなる。さらに好ましくは、前記少なくとも1種類の親水性(好ましくは、水溶性)ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を含み、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)からなり、ここで、前記セルロース誘導体(好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)の重量平均分子量(M_w)は、好ましくは、7~225kDaの範囲内にあり、さらに好ましくは、7~00kDaの範囲内、さらに好ましくは、7~30kDaの範囲内にあり；及び、前記セルロース誘導体(好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)の分子置換度(DS)は、好ましくは、0.3~2.8の範囲内にあり、さらに好ましくは、0.6~2.5の範囲内、さらに好ましくは、1.0~2.3の範囲内、さらに好ましくは、1.3~2.0の範囲内にある。

10

20

30

【0093】

前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が親水性水溶性ポリマー及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される上記の場合、固体形態にある前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を固体形態にある前記ソホスブビルと一緒に溶融させるか、又は、前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物の溶液を調製することが好ましい。

【0094】

従って、その中で前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを溶解させることができた溶媒が好ましい。好ましくは、前記少なくとも1種類の適切な溶媒は、水、C1~C4アルコール、C1~C2ハロゲン化炭化水素、C3~C6ケトン、C2~C6エーテル、C3~C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、さらに好ましくは、水、C1~C4アルコール及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される。さらに好ましくは、前記少なくとも1種類の溶媒は、水を含み、さらに好ましくは、水及び少なくとも1種類のC1~C4アルコールを含み、さらに好ましくは、水及び1種類のC1~C3アルコールを含み、さらに好ましくは、水及び1種類のC1~C2アルコールを含む。さらに好ましくは、前記少なくとも1種類の溶媒は、水及びエタノールを含み、さらに好ましくは、水及びエタノールからなる。

40

【0095】

前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを含む溶液を調製するために実施される段階の順序に関しては、特定の制限は存在しない。例えば、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを少なくとも1種類の溶媒に添加して、当該混合物を得ることが可能である。前記ソホスブビルを前記少なくとも1種類の溶媒に添加し、得られた混合物に前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを添加することも可能である。前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを前記少なくとも1種類の溶媒に添加し、得られた混合物に前記ソホスブビルを添加することも可能である。2種類以上の溶媒を使用する場合、前記ソホスブビルを1種類以上の第1の溶媒に添加し、前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを1種類以上の第2の溶媒に添加し、得られた混合物を合することが可能である。2種類以上の溶媒を使用する場合、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを1種類以上の第1の溶

50

媒に添加し、得られた混合物を1種類以上の第2の溶媒に添加することも可能である。2種類以上の溶媒を使用する場合、前記ソホスブビルの第1の部分及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーの第1の部分を1種類以上の第1の溶媒に添加し、前記ソホスブビルの第2の部分及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーの第2の部分を1種類以上の第2の溶媒に添加し、得られた2種類の混合物を適切に合することも可能である。別の順番で混合することも考えることができる。

【0096】

好ましくは、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマー、好ましくは、前記ソホスブビル及びヒドロキシアルキルアルキセルロースとそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体、さらに好ましくは、前記ソホスブビル及び前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、1種類以上の第1の溶媒に、好ましくは、水、C1-C4アルコール、C1-C2ハロゲン化炭化水素、C3-C6ケトン、C2-C6エーテル、C3-C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される1種類以上の第1の溶媒に、さらに好ましくは、水、C1-C4アルコール及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される1種類以上の第1の溶媒に添加し、得られた混合物を、1種類以上の第1の2番目の溶媒に、好ましくは、水、C1-C4アルコール、C1-C2ハロゲン化炭化水素、C3-C6ケトン、C2-C6エーテル、C3-C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される1種類以上の第1の溶媒に、さらに好ましくは、水、C1-C4アルコール及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される1種類以上の第1の溶媒に添加する。さらに好ましくは、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマー、好ましくは、前記ソホスブビル及びヒドロキシアルキルアルキセルロースとそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体、さらに好ましくは、前記ソホスブビル及び前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、1種類以上のC1-C4アルコールに、好ましくは、1種類以上のC1-C2アルコールに、さらに好ましくは、1種類のC1-C2アルコールに、さらに好ましくは、エタノールに添加し、得られた混合物を、水を含む1種類以上の溶媒に、好ましくは、水に添加する。

【0097】

前記少なくとも1種類の溶媒に対する前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーの重量比に関しては、最終的に得られた混合物がその後の乾燥段階に付すことが可能な溶液であれば、特定の制限は存在しない。好ましくは、前記少なくとも1種類の溶媒（好ましくは、エタノール及び水）に対する前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマー、好ましくは、前記ソホスブビル及び前記ヒドロキシプロピルメチルセルロース、の重量比は、0.01:1~0.3:1の範囲内にあり、好ましくは、0.01:1~0.2:1の範囲内にあり、さらに好ましくは、0.01:1~0.1:1の範囲内にある。

【0098】

前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを前記少なくとも1種類の溶媒に溶解させるプロセスを促進及び/又は改善するために、適切な方法を適用することができる。例えば、適切な温度を選択することによって、攪拌することによって、及び/又は、当該個々の混合物を超音波処理に付すことによって、該溶解プロセスに影響を及ぼすことが可能であり、ここで、これらの方法は、該混合プロセスの全体をとおして、又は、該混合プロセスの1以上の部分に対して、適用することができる。

【0099】

好ましくは、前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーの溶液、好ましくは、前記ソホスブビルと前記セルロース誘導体（ここで、該セルロース誘導体は、ヒドロキシアルキルアルキセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択される）の溶液、さらに好ましくは、前記ソホスブビルと前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶液は、10~40の範囲内の温度で、さらに好ましくは、15~35の範囲内の温度で、さらに好ましくは、20~30の範囲内の温度で、好まし

10

20

30

40

50

くは、周囲圧力下で、調製する。

【0100】

上記で述べたように、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を含む前記溶液を、好ましくは、乾燥段階に付す。従って、本発明は、上記で記載した調製方法において、前記埋め込みが該溶液を乾燥に付すことを含む、前記調製方法にも関する。

【0101】

一般に、該乾燥をどのように行うかについては特定の制限は存在しない。考得る乾燥方法としては、限定するものではないが、以下のものを挙げることができる：直接乾燥、例えば、適切なオーブン内におけるバッチ乾燥、又は、連続乾燥、又は、噴霧乾燥若しくは噴霧造粒、例えば、バンド乾燥装置内における乾燥、又は、濾過若しくは遠心分離；

間接乾燥、例えば、ドラム乾燥、又は、真空乾燥；及び、凍結乾燥(freeze drying)、例えば、凍結乾燥(lyophilization)。2種類以上の異なる乾燥方法の組合せを適用することも可能である。好ましくは、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを含む溶液を、直接乾燥(好ましくは、噴霧乾燥)又は凍結乾燥(freeze drying)(好ましくは、凍結乾燥(lyophilization))に付す。従って、本発明は、上記で記載した調製方法において、該調製方法が、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを含む溶液を、その溶液を凍結乾燥することによる乾燥に付すこと、又は、その溶液を噴霧乾燥することによる乾燥に付すことを含む、前記調製方法にも関する。

10

20

30

40

【0102】

上記で記載した調製方法から、固体組成物、好ましくは、上記「固体組成物」のセクションに記載の固体組成物、特に、上記「固体組成物」のセクションに記載の固体分散体が、得られ得るか又は得られる。従って、本発明は、さらにまた、上記で記載の調製方法によって、特に、前記ソホスブビルを少なくとも1種類の溶媒に溶解させた溶液から出発してソホスブビルを前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーからなるマトリックスに埋め込むことを含む調製方法(ここで、前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーに対する前記ソホスブビルの重量比は、少なくとも5.5:4.5である)によって、得られ得るか又は得られる、固体組成物、好ましくは、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを含む固体組成物にも関する。

【0103】

上記で記載した調製方法から、固体組成物、好ましくは、上記「固体組成物」のセクションに記載の固体組成物、特に、上記「固体組成物」のセクションに記載の固体分散体が、得られ得るか又は得られる。従って、本発明は、さらにまた、上記で記載の調製方法によって、特に、前記ソホスブビルを少なくとも1種類の溶媒に溶解させた溶液から出発してソホスブビルを少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤(好ましくは、シリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤)からなるマトリックスに埋め込むことを含む調製方法(ここで、前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤(好ましくは、シリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤)に対する前記ソホスブビルの重量比は、少なくとも5.5:4.5である)によって、得られ得るか又は得られる、固体組成物、好ましくは、前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤(好ましくは、シリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤)を含む固体組成物にも関する。

【0104】

医薬組成物

さらにまた、本発明は、上記で記載の固体組成物を含む医薬組成物にも関する。好ましくは、該医薬組成物は、圧縮された投与形態又は圧縮されていない投与形態であり得る経口投与形態の形態にある。好ましくは、本発明による経口投与形態は、圧縮された投与形

50

態である。好ましくは、本発明の経口投与形態は、顆粒剤、カプセル剤（例えば、顆粒が充填されているカプセル剤）、サッシェ剤、ペレット剤、糖衣錠、ロゼンジ剤、トローチ剤、パステル剤、又は、錠剤（例えば、素錠、コーティング錠、発泡錠、溶解錠、分散錠、口内分散性錠剤（*orodispersible tablet*）、口腔内で使用するための錠剤、咀嚼錠、又は、押出錠剤（*extrudate*））である。さらに好ましくは、本発明の経口投与形態は、錠剤である。

【0105】

一般に、上記錠剤は、本発明の固体組成物に加えて、少なくとも1種類の製薬上許容される賦形剤を含む。該医薬組成物の特性に対して悪影響を及ぼさない限り、製薬上許容される任意の賦形剤を使用することができる。一般に考え得る製薬上許容される賦形剤の例としては、以下のものを挙げることができる：担体、例えば、固体担体、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシ-メチルセルロース、及び、蠍；又は、液体担体、例えば、水、水性液体又は非水性液体、ビヒクル、希釈剤、溶媒、結合剤、アジュバント、可溶化剤、増粘剤、安定剤、崩壊剤、流動促進剤（*glidant*）、滑沢剤、緩衝剤、乳化剤、湿润剤、懸濁化剤、甘味剤、着色剤、矯味矯臭剤、コーティング剤、防腐剤、酸化防止剤、加工剤（*processing agent*）、薬物送達調節剤（*drug delivery modifier*）、溶液を等張性にする添加剤、消泡剤、カプセル化材料（*encapsulation material*）、界面活性剤、不透明化剤、エンハンサー、蠍、キャップアンチロッキング剤（*cap anti-locking agent*）（例えば、グリセロール）、及び、イオン交換樹脂。考え得る別の製薬上許容される添加剤は、「*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15th edition, Mack Publishing Co., New Jersey (1991)」に記載の。用語「製薬上許容される賦形剤」及び「製薬用賦形剤」は、本発明に関連して使用される場合、医薬組成物を調製するために使用され且つ概して安全で、無毒性で、生物学的にも又はそれ以外でも有害ではない化合物を意味し、そして、獣医学的用途及びヒトの医薬的用途に関して許容される賦形剤を包含する。

【0106】

本発明の考え得る実施形態によれば、前記医薬組成物は、本発明の固体組成物、並びに、少なくとも1種類の希釈剤、少なくとも1種類の崩壊剤、少なくとも1種類の流動促進剤、少なくとも1種類の滑沢剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される少なくとも1種類の化合物を含む。

【0107】

おそらく、前記希釈剤は、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、乾燥デンプン、硫酸カルシウム、セルロース、圧縮可能な糖、粉砂糖、デキストレート類、デキストリン、デキストロース、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、グリセリルパルミトステアレート、水素化植物油、イノシトール、カオリン、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、微晶質セルロース、ポリメタクリレート類、塩化カリウム、粉末セルロース、粉末糖、アルファ化デンプン、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、糖球（*sugar sphere*）、タルク、三塩基性リン酸カルシウム及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択することができる。

【0108】

おそらく、前記崩壊剤は、寒天、アルギン酸、ベントナイト、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、セルロース、陽イオン交換樹脂、セルロース、ガム、柑橘類パルプ、コロイド状二酸化ケイ素、トウモロコシデンプン、クロスカルメロース、クロスポビドン、グアーガム、含水ケイ酸アルミニウム、イオン交換樹脂、例えば、ポリアクリンカリウム（*polyacrylate potassium*）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、

10

20

30

40

50

微晶質セルロース、変性セルロースガム、変性トウモロコシデンプン、モンモリロナイト粘土、天然カイメン、ポリアクリリンカリウム (polyacrylin potassium)、ジャガイモデンプン、粉末セルロース、ポビドン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、酸味料 (例えば、酒石酸又はクエン酸) と混合された重炭酸ナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート、デンプン、シリケート類及びそれらの 2 種類以上の混合物からなる群から選択することができる。

【0109】

おそらく、前記流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、デンプン、デンプン誘導体及びそれらの 2 種類以上の混合物からなる群から選択することができる。

【0110】

おそらく、前記滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、グリセリルモノステアレート、グリセリルパルミトステアレート、水素化ヒマシ油、水素化植物油、軽油、ステアリン酸マグネシウム、鉛油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムステアリルフマレート、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛及びそれらの混合物からなる群から選択することができる。

【0111】

おそらく、本発明の医薬組成物、特に、錠剤の形態にある本発明の医薬組成物は、さらに、コーティング剤 (これは、さらに、矯味剤を含み得る) を含むことができる。該コーティング剤は、水性フィルムコート組成物から形成させることができ、ここで、その水性フィルムコート組成物には、フィルム形成ポリマー、ビヒクルとしての水及び / 又はアルコール並びに場合により 1 種類以上のアジュバント (例えば、フィルムコーティングの技術分野において既知のアジュバント) を含ませることができる。該コーティング剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、ナトリウムエチルセルローススルフェート、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼイン及びアクリル酸ポリマー (例えば、メタクリル酸 / メタクリル酸エステルコポリマー、例えば、メタクリル酸 / メチルメタクリレートコポリマーなど) 及びポリビニルアルコールの中で選択することができる。前記コーティング剤に関して、フィルム形成ポリマーは、典型的には、水性溶媒若しくは有機溶媒に基づく溶液又は水性分散液として提供される。該ポリマーは、さらに、溶液化又は分散液化することが可能な乾燥形態において、単独で又は他の成分 (例えば、可塑剤及び / 又は着色剤) との粉末混合物として、提供され得る。該水性フィルムコート組成物には、さらに、他の成分のためのビヒクルとして、水も含ませることができる。そのようなビヒクルには、場合により、さらに、1 種類以上の水溶性溶媒 (例えば、アルコール及び / 又はケトン) も含有させることができる。アルコールの考え得る例としては、限定するものではないが、メタノール、イソプロパノール、プロパノールなどを挙げることができる。ケトンに関する非限定的な例は、アセトンであり得る。適切な水性フィルムコーティング組成物としては、商品名「OPA DRY」及び「OPA DRY II」で「Colorcon, Inc. of West Point, Pa.」から市販されている水性フィルムコーティング組成物などを挙げることができる。

【0112】

従って、本発明は、医薬組成物、好ましくは、経口投与形態、さらに好ましくは、錠剤、の調製にも関し (ここで、該医薬組成物は、好ましくは、上記で記載の医薬組成物である)、ここで、該調製方法は、

(a) 上記で記載の固体組成物を提供すること、好ましくは、上記で記載の調製方法に従って固体組成物を調製することにより、上記で記載の固体組成物を提供すること；

(b) (a) に従って提供された固体組成物、好ましくは、(a) に従って調製された固体組成物を、少なくとも 1 種類の製薬上許容される賦形剤と混合させること；
を含む。

【0113】

10

20

30

40

50

さらに、本発明は、医薬組成物、好ましくは、経口投与形態、さらに好ましくは、錠剤、の調製にも関し（ここで、該医薬組成物は、好ましくは、上記で記載の医薬組成物である）、ここで、該調製方法は、

- (a) 上記で記載の固体組成物を提供すること、好ましくは、上記で記載の調製方法に従って固体組成物を調製することにより、上記で記載の固体組成物を提供すること；
- (b) (a)に従って提供された固体組成物、好ましくは、(a)に従って調製された固体組成物を、少なくとも1種類の製薬上許容される賦形剤と混合させること；
- (c) 好ましくは、(b)に従って得られた混合物を圧縮及び成形して、経口投与形態、好ましくは、錠剤を得ること；
- (d) 場合により、(c)に従って得られた錠剤を少なくとも1種類の賦形剤でコーティングすること；

を含む。

【0114】

さらに、本発明は、医薬組成物、好ましくは、経口投与形態、さらに好ましくは、錠剤を調製するための、上記で記載の調製方法によって得られ得るか又は得られる、医薬組成物、好ましくは、経口投与形態、さらに好ましくは、錠剤にも関する。

【0115】

用途

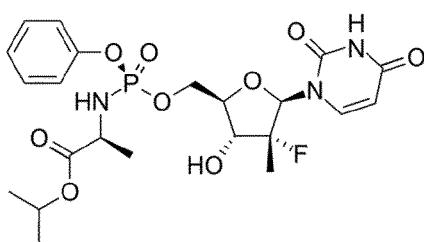
本発明の固体組成物又は医薬組成物、好ましくは、経口投与形態、さらに好ましくは、錠剤は、好ましくは、ヒトのC型肝炎を治療する方法において使用される。従って、本発明は、ヒトのC型肝炎を治療する方法において使用するための、上記で記載の固体組成物又は医薬組成物にも関する。さらに、本発明は、ヒトのC型肝炎を治療するための、上記で記載の固体組成物又は医薬組成物の使用にも関する。さらに、本発明は、ヒトのC型肝炎を治療するための薬物を調製するための、上記で記載の固体組成物又は医薬組成物の使用にも関する。さらに、本発明は、C型肝炎を治療する方法にも関し、ここで、該方法は、上記で記載の固体組成物又は医薬組成物をそれを必要としているヒト患者に投与することを含む。

【0116】

一般に、本発明は、式(I)

【0117】

【化9】



(I)

で表される非晶質ソホスブビルを好ましくは、固体組成物の中で、好ましくは、固体分散体の中で、及び／又は、医薬組成物の中で、安定化するための製薬上許容される化合物の使用にも関し、ここで、該製薬上許容される化合物の吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25℃で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25℃で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、該製薬上許容される化合物は、好ましくは、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される。

【0118】

好ましくは、本発明は、上記で記載の使用に関し、ここで、前記製薬上許容される化合物は、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる

10

20

30

40

50

群から選択されるセルロース誘導体を含み、好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体からなり、前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーは、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を含み、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)からなる。

【0119】

さらにまた、好ましくは、本発明は、上記で記載の使用に関し、ここで、前記製薬上許容される化合物は、シリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択されるケイ素系無機吸着剤を含み、好ましくは、シリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択されるケイ素系無機吸着剤からなり、該シリカは、好ましくは、フュームドシリカ、沈降シリカ、ゲルシリカ、コロイドシリカ及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、及び、該シリケートは、好ましくは、アルミノシリケート、好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ金属元素及び/又は少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート、さらに好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート、さらに好ましくは、マグネシウムを含むアルミノシリケートであり、ここで、さらに好ましくは、該少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤の少なくとも90重量%、さらに好ましくは、少なくとも95重量%、さらに好ましくは、少なくとも99重量%は、非晶質形態で存在しており、及び、さらに好ましくは、該製薬上許容される化合物は、6.0~9.0の範囲内のpH、好ましくは、6.5~8.5の範囲内のpH、さらに好ましくは、7.0~8.0の範囲内のpHを有している。

10

20

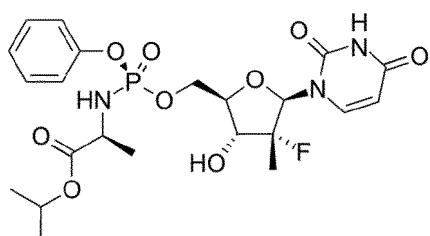
30

【0120】

さらにまた、好ましくは、本発明は、固体組成物の中で、好ましくは、固体分散体の中で、及び/又は、医薬組成物の中で、式(I)

【0121】

【化10】



(I)

で表される非晶質ソホスプロビルを安定化するための製薬上許容される化合物の使用にも関し、ここで、該固体組成物は、該非晶質ソホスプロビルを、該非晶質ソホスプロビルと該製薬上許容される化合物を合わせた重量に基づいて、少なくとも55重量%の量で、好ましくは、55~90重量%の量で、さらに好ましくは、60~85重量%の量で、さらに好ましくは、70~80重量%の量で含み、ここで、該製薬上許容される化合物は、好ましくは、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、及び、ここで、該製薬上許容される化合物の吸着-脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、好ましくは、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい。該固体組成物の該ソホスプロビルの含有量の好ましい範囲は、該ソホスプロビルと該製薬上許容される化合物を合わせた重量に基づいて、70~74重量%、又は、72~76重量%、又は、74~78重量%、又は、76~80重量%である。好ましい範囲は、さらにまた、74~76重量%である。

40

【0122】

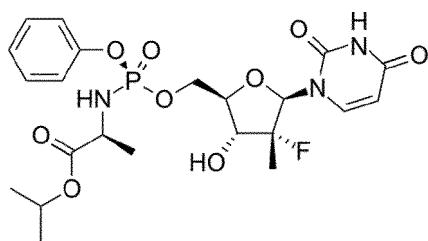
さらにまた、好ましくは、本発明は、固体組成物の中で、好ましくは、固体分散体の中

50

で、及び／又は、医薬組成物の中で、式（I）

【0123】

【化11】



(I)

10

で表される非晶質ソホスブビルを安定化するための製薬上許容される化合物の使用にも関し、ここで、該製薬上許容される化合物の吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、ここで、該製薬上許容される化合物は、好ましくは、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、ここで、該固体組成物は、該非晶質ソホスブビルを、該非晶質ソホスブビルと該製薬上許容される化合物を合わせた重量に基づいて、好ましくは、少なくとも55重量%の量で、さらに好ましくは、55～90重量%の量で、さらに好ましくは、60～85重量%の量で、さらに好ましくは、70～80重量%の量で含む。該固体組成物の該ソホスブビルの含有量の好ましい範囲は、該ソホスブビルと該製薬上許容される化合物を合わせた重量に基づいて、70～74重量%、又は、72～76重量%、又は、74～78重量%、又は、76～80重量%である。好ましい範囲は、さらにまた、74～76重量%である。

20

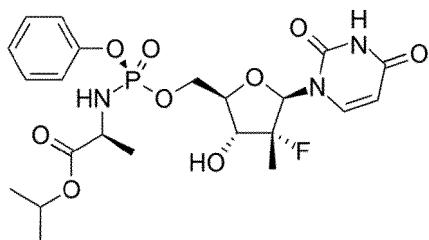
【0124】

さらにまた、好ましくは、本発明は、固体組成物の中で、好ましくは、固体分散体の中で、及び／又は、医薬組成物の中で、式（I）

【0125】

【化12】

30



(I)

40

で表される非晶質ソホスブビルを安定化するための製薬上許容される化合物の使用にも関し、ここで、該製薬上許容される化合物の吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、ここで、該製薬上許容される化合物は、好ましくは、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、ここで、該固体組成物は、該非晶質ソホスブビルを、該非晶質ソホスブビルと該製薬上許容される化合物を合わせた重量に基づいて、少なくとも55重量%の量で、好ましくは、55～90重量%の量で、さらに好ましくは、60～85重量%の量で、さらに好ましくは、70～80重量%の量で含む。該固体組成物の該ソホスブビルの含有量の好ましい範囲は、該ソホスブビルと該製薬上許容される化合物を合わせた重量に基づいて、70～74重量%、又は、72～76重量%、又は、74～78重量%、又は、76～80重量%である。

50

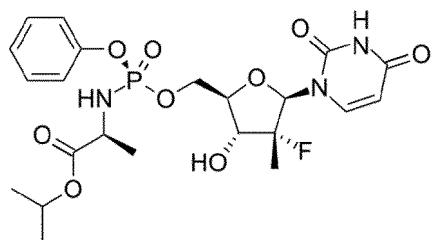
重量%である。好ましい範囲は、さらにまた、74～76重量%である。

【0126】

好ましくは、本発明は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び、該ソホスブビルと該ヒドロキシプロピルメチルセルロースを合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量（好ましくは、55～90重量%の範囲内の量、さらに好ましくは、60～85重量%の範囲内の量、さらに好ましくは、70～80重量%の範囲内の量）の該ソホスブビルを含む固体組成物（好ましくは、固体分散体）の中で、式（I）

【0127】

【化13】



(I)

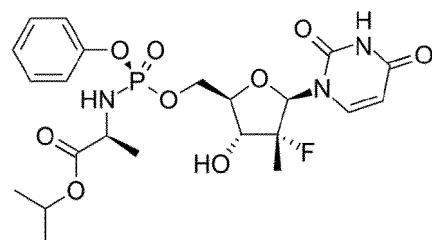
で表される固体非晶質ソホスブビルを安定化するための該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用に関し、ここで、好ましくは、該固体組成物の少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%は、該ソホスブビル及び該ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなり、ここで、該固体組成物は、好ましくは、0.1重量%未満、さらに好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満の界面活性剤を含む。

【0128】

さらにまた、好ましくは、本発明は、固体組成物（好ましくは、固体分散体）の中で、式（I）

【0129】

【化14】



(I)

で表される固体非晶質ソホスブビルを安定化するためのヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用にも関し、ここで、該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m（脱着）が、25で相対湿度75%における質量差m（吸着）と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、ここで、好ましくは、該固体組成物の少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%は、該ソホスブビル及び該ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなり、ここで、該固体組成物は、好ましくは、0.1重量%未満、さらに好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満の界面活性剤を含む。

【0130】

さらにまた、好ましくは、本発明は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び、該ソホスブビルと該ヒドロキシプロピルメチルセルロースを合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量（好ましくは、55～90重量%の範囲内の量、さらに好ましくは、60～85重量%の範囲内の量、さらに好ましくは、70～80重量%の範囲内の量）の

10

20

30

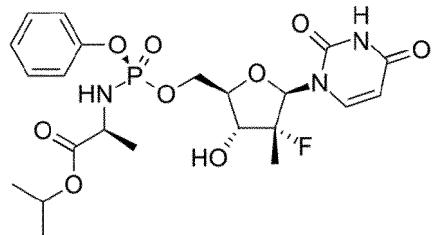
40

50

該ソホスブビルを含む固体組成物（好ましくは、固体分散体）の中で、式（I）

【0131】

【化15】



10

(I)

で表される固体非晶質ソホスブビルを安定化するための該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用にも関し、ここで、該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m（脱着）が、25で相対湿度75%における質量差m（吸着）と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、ここで、好ましくは、該固体組成物の少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%は、該ソホスブビル及び該ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなり、ここで、該固体組成物は、好ましくは、0.1重量%未満、さらに好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満の界面活性剤を含む。

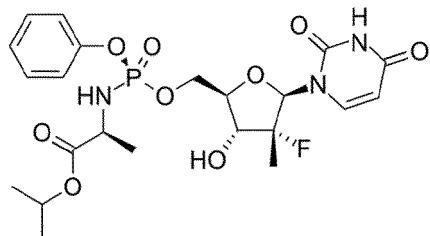
20

【0132】

特に、本発明は、概して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び、該ソホスブビルと該ヒドロキシプロピルメチルセルロースを合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量（好ましくは、55～90重量%の範囲内の量、さらに好ましくは、60～85重量%の範囲内の量、さらに好ましくは、70～80重量%の範囲内の量）の該ソホスブビルを含む固体組成物（好ましくは、固体分散体）の中で、式（I）

【0133】

【化16】



30

(I)

で表される固体非晶質ソホスブビルを安定化するための該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用に関し、ここで、好ましくは、該固体組成物の少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%は、該ソホスブビル及び該ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなり、ここで、該固体組成物は、好ましくは、0.1重量%未満、さらに好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満の界面活性剤を含み、ここで、さらに好ましくは、該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m（脱着）が、25で相対湿度75%における質量差m（吸着）と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい。

40

【0134】

所与の従属関係及び戻り参照から得られる、以下の実施形態及び実施形態の組合せによって、本発明について例証する。

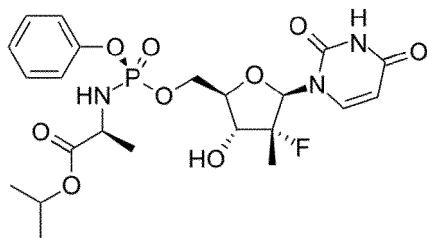
【0135】

1. 式（I）

50

【0136】

【化17】



(I)

10

で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物において、該組成物に含まれる前記ソホスブビルの少なくとも99重量%は非晶質形態で存在しており、該固体組成物の少なくとも99重量%は前記ソホスブビル及び前記少なくとも1種類のマトリックス化合物からなり、並びに、該固体組成物は前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量の前記ソホスブビルを含む、前記固体組成物。

【0137】

2. 前記ソホスブビルを、前記ソホスブビルと前記少なくとも1種類のマトリックス化合物を合わせた重量に基づいて、55～90重量%の範囲内の量で、好ましくは、60～85重量%の範囲内の量で、さらに好ましくは、70～80重量%の範囲内の量で、含む、実施形態1の固体組成物。

【0138】

3. 前記少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物の吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい、実施形態1又は2に記載の固体組成物。

【0139】

4. 前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される、実施形態1～3のいずれかに記載の固体組成物。

【0140】

5. 前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤を含み、好ましくは、少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤からなる、実施形態1～4のいずれかに記載の固体組成物。

【0141】

6. 前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤が、1.0～5.0mL/gの範囲内、好ましくは、1.5～4.0mL/gの範囲内の油吸着量を有している、実施形態5に記載の固体組成物。

【0142】

7. 前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤が、10～500g/mLの範囲内、好ましくは、30～400g/mLの範囲内、さらに好ましくは、50～300g/mLの範囲内の嵩密度を有している、実施形態5又は6に記載の固体組成物。

【0143】

8. 前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤が、シリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、該シリカは、好ましくは、フュームドシリカ、沈降シリカ、ゲルシリカ、コロイドシリカ及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、該シリケートは、好ましくは、アルミノシリケート、好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ金属元素及び/又は少なくとも1種類のアルカリ土類金属元

20

30

40

50

素を含むアルミニシリケート、さらに好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミニシリケート、さらに好ましくは、マグネシウムを含むアルミニシリケートであり、ここで、さらに好ましくは、前記少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤の少なくとも90重量%、さらに好ましくは、少なくとも95重量%、さらに好ましくは、少なくとも99重量%が、非晶質形態で存在する、実施形態5～7のいずれかに記載の固体組成物。

【0144】

9. 前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が、6.0～9.0の範囲内のpH、好ましくは、6.5～8.5の範囲内のpH、さらに好ましくは、7.0～8.0の範囲内のpHを有する、実施形態5～8のいずれかに記載の固体組成物。

10

【0145】

10. 前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が、少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーを含み、好ましくは、少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーからなる、実施形態1～4のいずれかに記載の固体組成物。

【0146】

11. 前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーが、いずれの場合にも23%、大気圧下において、少なくとも10g/L、好ましくは、少なくとも20g/L、さらに好ましくは、少なくとも30g/Lの水溶解度を有している、実施形態10の固体組成物。

20

【0147】

12. 前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーが、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体を含み、好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体からなり、前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーが、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を含み、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)からなる、実施形態10又は11の固体組成物。

【0148】

13. 前記セルロース誘導体が、0.3～2.8の範囲内、好ましくは、0.6～2.5の範囲内、さらに好ましくは、1.0～2.3の範囲内、さらに好ましくは、1.3～2.0の範囲内にある分子置換度(DS)を有している、実施形態12の固体組成物。

30

【0149】

14. 前記セルロース誘導体の重量平均分子量(M_w)が、7～225kDaの範囲内、好ましくは、7～00kDaの範囲内、さらに好ましくは、7～30kDaの範囲内にある、実施形態12又は13の固体組成物。

【0150】

15. 前記組成物中に含まれる少なくとも99.5重量%、好ましくは、少なくとも99.9重量%のソホスブビルが、非晶質形態で存在する、実施形態1～14のいずれかに記載の固体組成物。

40

【0151】

16. 少なくとも99.5重量%、好ましくは、少なくとも99.9重量%の固体組成物が、前記ソホスブビル及び少なくとも1種類のマトリックス化合物からなる、実施形態1～15のいずれかに記載の固体組成物。

【0152】

17. 0.1重量%未満、好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満の界面活性剤を含む、実施形態1～16のいずれかに記載の固体組成物。

【0153】

18. 少なくとも95%、好ましくは、少なくとも98%、さらに好ましくは、少なくとも99%の水分安定性を有し、該水分安定性は、40℃で相対湿度75%に8週間晒

50

される前の前記固体組成物中に存在する固体非晶質ソホスブビルの量に対する、40で相対湿度75%に8週間晒された後の前記固体組成物中に存在する固体非晶質ソホスブビルの量として定義される、実施形態1~17のいずれかに記載の固体組成物。

【0154】

19. 固体分散体である、実施形態1~18のいずれかに記載の固体組成物。

【0155】

20. 実施形態1~19のいずれかに記載の固体組成物を含む、医薬組成物。

【0156】

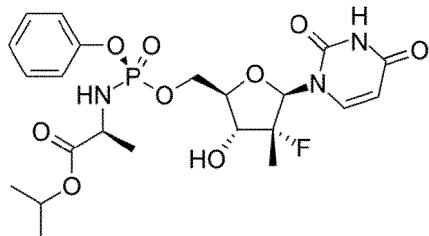
21. 経口投与形態、好ましくは、錠剤である、実施形態20の医薬組成物。

【0157】

22. 式(I)

【0158】

【化18】



(I)

10

20

30

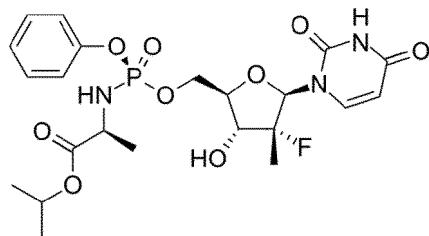
で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物を調製する方法、好ましくは、実施形態1~19のいずれかに記載の固体組成物を調製する方法であって、ここで、該調製方法は、該ソホスブビルを少なくとも1種類の溶媒に溶解させた溶液から出発して、ソホスブビルを該少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込むことを含み、該少なくとも1種類のマトリックス化合物に対する該ソホスブビルの重量比は、少なくとも5.5:4.5、好ましくは、5.5:4.5~9:1の範囲内、さらに好ましくは、6:4~8.5:1.5の範囲内、さらに好ましくは、7:3~8:2の範囲内にある、前記調製方法。

【0159】

23. 式(I)

【0160】

【化19】



(I)

40

で表されるソホスブビル及び少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を含む固体組成物を調製する方法、好ましくは、実施形態1~19のいずれかに記載の固体組成物を調製する方法であって、ここで、該調製方法は、好ましくは、ホットメルト法で、さらに好ましくは、ホットメルト押出法で、固体形態にある該少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物を固体形態にある該ソホスブビルと一緒に溶解させることによって、ソホスブビルを該少なくとも1種類の製薬上許容されるマトリックス化合物からなるマトリックスに埋め込むことを含み、該少なくとも1種類のマトリックス化合物に対する該ソホスブビルの重量比は、少なくとも5.5:4.5、好ましくは、5.5:

50

4.5~9:1の範囲内、さらに好ましくは、6:4~8.5:1.5の範囲内、さらに好ましくは、7:3~8:2の範囲内にある、前記調製方法。

【0161】

24. 前記少なくとも1種類のマトリックス化合物の吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい、実施形態22又は23の調製方法。

【0162】

25. 前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される、実施形態22~24のいずれかに記載の調製方法。

10

【0163】

26. 前記少なくとも1種類の溶媒が、水、有機溶媒及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、該有機溶媒は、好ましくは、C1-C2ハロゲン化炭化水素、C1-C4アルコール、C3-C6ケトン、C2-C6エーテル、C3-C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される、実施形態22又は24又は25のいずれかに記載の調製方法。

【0164】

27. 前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が、親水性水溶性ポリマー及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、及び、前記埋め込みが、少なくとも1種類の溶媒中の該ソホスブビルと該少なくとも1種類のマトリックス化合物との溶液を調製することを含む、実施形態22又は24~26のいずれかに記載の調製方法。

20

【0165】

28. 前記少なくとも1種類の溶媒が、水、C1-C4アルコール、C1-C2ハロゲン化炭化水素、C3-C6ケトン、C2-C6エーテル、C3-C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される、実施形態27の調製方法。

【0166】

29. 前記埋め込みが、前記溶液を乾燥に付すこと、好ましくは、前記溶液を、その溶液を凍結乾燥することによる乾燥又はその溶液を噴霧乾燥することによる乾燥に付することを含む、実施形態27又は28の調製方法。

30

【0167】

30. 前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、及び、前記埋め込みが、該少なくとも1種類のマトリックス化合物を前記溶液中に分散させることを含む、実施形態22又は24~26のいずれかに記載の調製方法。

【0168】

31. 前記少なくとも1種類のマトリックス化合物が、6.0~9.0の範囲内のpH、好ましくは、6.5~8.5の範囲内のpH、さらに好ましくは、7.0~8.0の範囲内のpHを有している、実施形態30の調製方法。

【0169】

32. 前記少なくとも1種類の溶媒が、水、C1-C3ケトン、C1-C2ハロゲン化炭化水素、C3-C4アルコール、C2-C6エーテル、C3-C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される、実施形態30又は31の調製方法。

40

【0170】

33. 前記埋め込みが、前記分散液を乾燥に付すこと、好ましくは、前記分散液を濾過すること、又は、前記分散液を蒸発させること、好ましくは、その後、真空乾燥させることを含む、実施形態30~32のいずれかに記載の調製方法。

【0171】

34. 少なくとも1種類の溶媒中の前記ソホスブビルの溶液を、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%

50

のソホスブビルが非晶質形態で存在するソホスブビルから調製される、実施形態 2 2 又は 2 4 ~ 3 3 のいずれかに記載の調製方法。

【0172】

35. 前記ソホスブビルが、

(i) 少なくとも 1 種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも 1 種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも 95 重量%、好ましくは、少なくとも 99 重量%、さらに好ましくは、少なくとも 99.9 重量%が少なくとも 1 種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；

(ii) (i) に従って提供されたソホスブビルの少なくとも一部分を少なくとも 1 種類の溶媒に溶解させて、該ソホスブビルを含む溶液を得ること；

(iii) (ii) に従って得られた溶液の少なくとも一部分を、場合により濃縮した後で、凍結乾燥又は急速乾燥、好ましくは、急速乾燥に付して、少なくとも 95 重量%、好ましくは、少なくとも 99 重量%、さらに好ましくは、少なくとも 99.9 重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；

を含む方法によって調製される、実施形態 3 4 の調製方法。

【0173】

36. (ii) に従う前記少なくとも 1 種類の溶媒が、水、C1 - C3 ケトン、C1 - C2 ハロゲン化炭化水素、C1 - C4 アルコール、C2 - C6 エーテル、C3 - C5 エステル及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、さらに好ましくは、水、C1 - C4 アルコール、C1 - C3 ケトン及びそれらの 2 種類以上の組合せからなる群から選択され、ここで、さらに好ましくは、該少なくとも 1 種類の溶媒は、水及び C1 - C4 アルコールを含み、さらに好ましくは、水及び C1 - C4 アルコールからなり、好ましくは、水及びエタノールを含み、さらに好ましくは、水及びエタノールからなり、又は、アセトンを含み、さらに好ましくは、アセトンからなる、実施形態 3 5 の調製方法。

【0174】

37. 前記急速乾燥が、噴霧乾燥又は噴霧造粒によって、好ましくは、噴霧乾燥によって実施され、ここで、該噴霧乾燥を、好ましくは、50 ~ 100 の範囲内にある入口温度及び 20 ~ 70 の範囲内にある出口温度で実施される、実施形態 3 5 又は 3 6 の調製方法。

【0175】

38. 前記ソホスブビルが、

(i) 少なくとも 1 種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも 1 種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも 95 重量%、好ましくは、少なくとも 99 重量%、さらに好ましくは、少なくとも 99.9 重量%が少なくとも 1 種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；

(ii) (i) において提供されたソホスブビルを、メルト法、好ましくは、ホットメルト法、さらに好ましくは、ホットメルト押出法に付して、少なくとも 95 重量%、好ましくは、少なくとも 99 重量%、さらに好ましくは、少なくとも 99.9 重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；

を含む方法によって調製される、実施形態 3 4 の調製方法。

【0176】

39. 医薬組成物、好ましくは、経口投与形態、さらに好ましくは、錠剤を調製する方法であって、ここで、該調製方法が、

(a) 実施形態 1 ~ 19 のいずれかに記載の固体組成物を提供すること、好ましくは、実施形態 2 2 ~ 3 8 のいずれかに記載の調製方法に従って固体組成物を調製することにより、実施形態 1 ~ 19 のいずれかに記載の固体組成物を提供すること；

(b) (a) に従って提供された固体組成物、好ましくは、(a) に従って調製可能か又は調製される固体組成物を、少なくとも 1 種類の製薬上許容される賦形剤と混合させる

10

20

30

40

50

こと；

を含む、前記調製方法。

【0177】

40. 実施形態22～38のいずれかに記載の調製方法で得られ得るか又は得られる、固体組成物。

【0178】

41. 実施形態39に記載の調製方法で得られ得るか又は得られる、医薬組成物。

【0179】

42. ヒトのC型肝炎を治療する方法において使用するための、実施形態1～19若しくは40のいずれかに記載の固体組成物、又は、実施形態20、21若しくは41のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【0180】

43. ヒトのC型肝炎を治療するための、実施形態1～19若しくは40のいずれかに記載の固体組成物又は実施形態20、21若しくは41のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

【0181】

44. ヒトのC型肝炎を治療するための薬物を調製するための、実施形態1～19若しくは40のいずれかに記載の固体組成物又は実施形態20、21若しくは41のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

20

【0182】

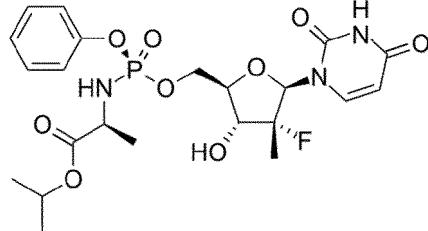
45. C型肝炎を治療する方法であって、実施形態1～19若しくは40のいずれかに記載の固体組成物又は実施形態20、21若しくは41のいずれかに記載の医薬組成物をそれを必要としているヒト患者に投与することを含む、前記方法。

【0183】

46. 好ましくは、固体組成物の中で、好ましくは、固体分散体の中で、及び／又は、医薬組成物の中で、式(I)

【0184】

【化20】



30

(I)

で表される非晶質ソホスブビルを安定化するための製薬上許容される化合物の使用であって、該製薬上許容される化合物の吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従つて測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい、前記使用。

40

【0185】

47. 前記固体組成物が、非晶質ソホスブビルを、該非晶質ソホスブビルと前記製薬上許容される化合物を合わせた重量に基づいて、少なくとも55重量%の量で、好ましくは、55～90重量%の量で、さらに好ましくは、60～85重量%の量で、さらに好ましくは、70～80重量%の量で含み、ここで、好ましくは、該固体組成物の少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が、該ソホスブビル及び該製薬上許容される化合物からなる、実施形態46の使用。

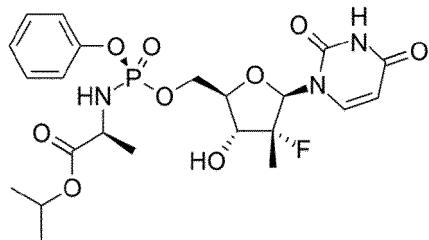
【0186】

50

48. 固体組成物の中で、好ましくは、固体分散体の中で、及び／又は、医薬組成物の中で、式(Ⅰ)

【0187】

【化21】



10

(I)

で表される非晶質ソホスプビルを安定化するための製薬上許容される化合物の使用であって、該固体組成物が、該非晶質ソホスプビルを、該非晶質ソホスプビルと該製薬上許容される化合物を合わせた重量に基づいて、少なくとも55重量%の量で、好ましくは、55～90重量%の量で、さらに好ましくは、60～85重量%の量で、さらに好ましくは、70～80重量%の量で含み、ここで、好ましくは、該固体組成物の少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が、該ソホスプビル及び該製薬上許容される化合物からなる、前記使用。

20

【0188】

49. 前記製薬上許容される化合物の吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、好ましくは、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きい、実施形態48の使用。

20

【0189】

50. 前記製薬上許容される化合物が、親水性水溶性ポリマー、ケイ素系無機吸着剤及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択される、実施形態46～49のいずれかに記載の使用。

30

【0190】

51. 前記製薬上許容される化合物が、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体を含み、好ましくは、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース及びそれらの2種類以上の混合物からなる群から選択されるセルロース誘導体からなり、前記少なくとも1種類の親水性水溶性ポリマーが、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を含み、さらに好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)からなる、実施形態46～50のいずれかに記載の使用。

30

【0191】

52. 前記製薬上許容される化合物が、シリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択されるケイ素系無機吸着剤を含み、好ましくは、シリカ、シリケート類及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択されるケイ素系無機吸着剤からなり、該シリカは、好ましくは、フュームドシリカ、沈降シリカ、ゲルシリカ、コロイドシリカ及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、及び、該シリケートは、好ましくは、アルミノシリケート、好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ金属元素及び／又は少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート、さらに好ましくは、少なくとも1種類のアルカリ土類金属元素を含むアルミノシリケート、さらに好ましくは、マグネシウムを含むアルミノシリケートであり、ここで、さらに好ましくは、該少なくとも1種類のケイ素系無機吸着剤の少なくとも90重量%、さらに好ましくは、少なくとも95重量%、さらに好ましくは、少なくとも99重量%は、非晶質形態で存在する、実施形態46～50のいずれかに記載の使用。

40

【0192】

50

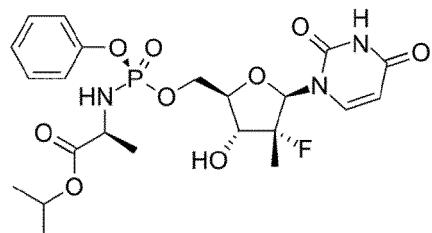
53. 前記製薬上許容される化合物が、6.0～9.0の範囲内のpH、好ましくは、6.5～8.5の範囲内のpH、さらに好ましくは、7.0～8.0の範囲内のpHを有する、実施形態52の使用。

【0193】

54. 固体組成物の中で、式(I)

【0194】

【化22】



(I)

で表される非晶質ソホスブビルを安定化するためのヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用（ここで、該固体組成物は、該ソホスブビルを、該ソホスブビルと該ヒドロキシプロピルメチルセルロースを合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量で、好ましくは、55～90重量%の範囲内の量で、さらに好ましくは、60～85重量%の範囲内の量で、さらに好ましくは、70～80重量%の範囲内の量で含む）であって、好ましくは、該固体組成物の少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%は、該ソホスブビル及び該ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる、前記使用。

10

20

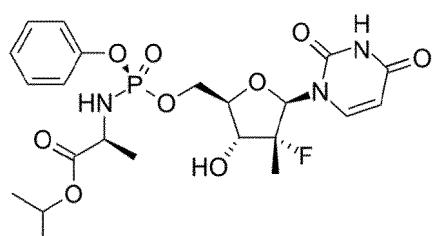
30

【0195】

55. 固体組成物の中で、式(I)

【0196】

【化23】



(I)

で表される非晶質ソホスブビルを安定化するためのヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用であって、該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m(脱着)が、25で相対湿度75%における質量差m(吸着)と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、ここで、好ましくは、該固体組成物の少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%は、該ソホスブビル及び該ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる、前記使用。

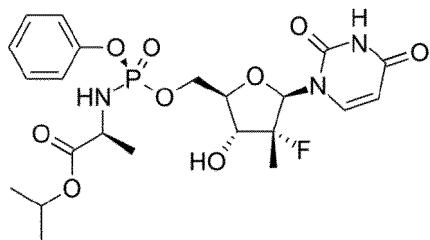
40

【0197】

56. 固体組成物の中で、式(I)

【0198】

【化24】



(I)

で表される非晶質ソホスブビルを安定化するためのヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用（ここで、該固体組成物は、該ソホスブビルを、該ソホスブビルと該ヒドロキシプロピルメチルセルロースを合わせた重量に基づいて少なくとも55重量%の量で、好ましくは、55～90重量%の範囲内の量で、さらに好ましくは、60～85重量%の範囲内の量で、さらに好ましくは、70～80重量%の範囲内の量で含む）であって、該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの吸着・脱着等温線において、動的水蒸気吸着測定に従って測定される、25で相対湿度75%における質量差m（脱着）が、25で相対湿度75%における質量差m（吸着）と等しいか又はそれよりも大きく、好ましくは、それよりも大きく、ここで、好ましくは、該固体組成物の少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.5重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%は、該ソホスブビル及び該ヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる、前記使用。

10

20

【0199】

57. 前記固体組成物が、好ましくは、0.1重量%未満、さらに好ましくは、0.01重量%未満、さらに好ましくは、0.001重量%未満の界面活性剤を含む、実施形態54～56のいずれかに記載の使用。

【0200】

58. 少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを調製する方法であって、

(i) 少なくとも1種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも1種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が少なくとも1種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；

30

(ii) (i)に従って提供されたソホスブビルの少なくとも一部分を少なくとも1種類の溶媒に溶解させて、該ソホスブビルを含む溶液を得ること；

(iii) (ii)に従って得られた溶液の少なくとも一部分を、場合により濃縮した後で、急速乾燥に付して、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；

40

を含む、前記調製方法。

【0201】

59. (ii)に従う前記少なくとも1種類の溶媒が、水、C1-C3ケトン、C1-C2ハロゲン化炭化水素、C1-C4アルコール、C2-C6エーテル、C3-C5エステル及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、好ましくは、水、C1-C4アルコール、C1-C3ケトン及びそれらの2種類以上の組合せからなる群から選択され、ここで、さらに好ましくは、該少なくとも1種類の溶媒は、水及びC1-C4アルコールを含み、さらに好ましくは、水及びC1-C4アルコールからなり、好ましくは、水及びエタノールを含み、さらに好ましくは、水及びエタノールからなり、又は、アセトンを含み、さらに好ましくは、アセトンからなる、実施形態58の調製方法。

【0202】

50

60. 前記急速乾燥が、噴霧乾燥又は噴霧造粒によって実施され、好ましくは、噴霧乾燥によって実施される、実施形態58又は59の調製方法。

【0203】

61. 前記噴霧乾燥を、50～100の範囲内にある入口温度及び20～70の範囲内にある出口温度で実施する、実施形態60の調製方法。

【0204】

62. 少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを調製する方法であつて、

(i) 少なくとも1種類の結晶形態にあるソホスブビル、又は、非晶質形態にあるソホスブビル、又は、少なくとも1種類の結晶形態と非晶質形態の混合物としてのソホスブビルを提供すること、好ましくは、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が少なくとも1種類の結晶形態で存在するソホスブビルを提供すること；

(i i) (i)において提供されたソホスブビルを、メルト法、好ましくは、ホットメルト法、さらに好ましくは、ホットメルト押出法に付して、少なくとも95重量%、好ましくは、少なくとも99重量%、さらに好ましくは、少なくとも99.9重量%が非晶質形態で存在するソホスブビルを得ること；

を含む、前記調製方法。

【0205】

以下の参照実施例、実施例及び比較実施例によって、本発明についてさらに例証する。

【実施例】

【0206】

参照実施例1：該ケイ素系無機吸着剤のpHの測定

400mgの所与のケイ素系無機吸着剤に、10mLのDI(脱イオン)水を室温で添加した。2分間攪拌した後、その混合物を室温で2分間静置した。次いで、その水相のpHをpHメーターを用いて測定した。

【0207】

参照実施例2：非晶質ソホスブビルの調製及び特徴付け

2.1 噴霧乾燥による調製

非晶質ソホスブビルは、下記処方に従って調製することができる：WO 2011/123645Aの実施例10に従って調製された1.0gのソホスブビル結晶形態1を20mLのアセトンに溶解させる。その溶液を、Buchi Spray Dryer(入口温度：60～72、出口温度：35～45、供給原料の噴霧速度：3～5mL/分)のノズルを通して噴霧乾燥させ、それによって、非晶質ソホスブビルが得られる。

【0208】

2.2 凍結乾燥による調製

非晶質ソホスブビルは、下記処方に従って調製した：WO 2011/123645Aの実施例10に従って調製された400mgのソホスブビル結晶形態1に、3.5mLのエタノールを添加し、次いで、12mLのDI水を添加した。その混合物を超音波処理(VWR Ultrasonic Cleaner装置内で、室温で、2～5分間)に付して、当該固体物質の溶解を促進した。その均質な溶液を液体窒素浴の中で凍らせ、0～2mbarの圧力下、-36で凍結乾燥させ、それによって、非晶質ソホスブビルが得られた。

【0209】

2.3 特徴付け

参照実施例2.2に従って得られたソホスブビルを、以下のようなXRD分析に付した：X線粉末回折图形(XRPD)は、透過幾何学における/連結ゴニオメーター(theta/theta coupled goniometer)を備えたPANalytical X'Pert PRO回折計、ウェルプレートホルダーを有するプログ

10

20

30

40

50

ラム可能なX Y Zステージ、集束鏡を有するCu - Kアルファ1, 2放射線（波長0.15419 nm）及び固体状態PIXcel検出器を用いて得た。当該図形は、管電圧45 kV及び管電流40 mAで記録し、周囲条件下、角度範囲2°～40°。2-において、ステップ当たり40秒で、ステップサイズ0.013°。2-を適用した（255チャンネル）。XRDは、図15に示されている。

【0210】

参照実施例3：水分安定性の測定

下記実施例及び下記比較実施例に準じて調製された25～30 mgの所与の固体組成物を、下記表1中に示されている期間、40 の温度で相対湿度75%の大気に晒し、安定であり且つ潮解しなかった場合、非晶質に関して、参照実施例2.3記載のXRDによつて分析した。

10

【0211】

参照実施例4：動的水蒸気吸着(DVS)測定 - 25 で相対湿度75%におけるm(脱着)及びm(吸着)の測定

25 で相対湿度75%におけるm(脱着)及びm(吸着)の値をそこから得た吸着 - 脱着等温線は、SPS X - 1 μ (1 micro) 水分吸着分析器 (P r o U m i d G m b H & C o . K G , U l m , G e r m a n y) を用いて記録した。

20

【0212】

所与の測定サイクルを、周囲の相対湿度(r. h.)で開始し、この場合は、40% r. h. であった。r. h. を、3%まで低下させ、次いで、0%まで低下させた。この等温線に関しては、各図において、内部に白いxを有する黒塗りの四角が使用されている。次いで、吸着等温線を記録した、即ち、r. h. を5%まで上昇させ、次いで、10%まで上昇させ、その後、10%ステップで上昇させた。選択された最大r. h. 値に達したら、10%ステップで低下させることから開始して10%のr. h. まで低下させ、その後、5%ステップで低下させて、0% r. h. として、脱着等温線を記録した。最後のステップでは、当該r. h. を周囲r. h. まで上昇させた。最後のステップによって得られた等温線に関しては、各図において、内部に白い星印を有する黒塗りの四角が記号として使用されている。1ステップ当たりの時間は、3～5時間に設定した。全てのステップ及び全ての等温線に関して、温度は、25±0.1 に設定した。

30

【0213】

m(脱着)値及びm(吸着)値を得るために、本発明の図において示されている、記録された吸着 - 脱着等温線を、所与の脱着等温線のx軸上にプロットされている75% r. h. においてy軸上にプロットされている m(脱着)の値をそのそれぞれの吸着等温線のx軸上にプロットされている75% r. h. においてy軸上にプロットされている m(吸着)の値と比較することによって、解析した。

30

【0214】

実施例1：非晶質ソホスビル及びマトリックス化合物としての親水性水溶性ポリマーを含む固体分散体の調製

E 1 . 1 WO 2011 / 1 2 3 6 4 5 A の実施例10に準じて調製された181 mgのソホスビル結晶形態1及び45 mgのヒドロキシプロビルメチルセルロース (10000 g / mol の平均M_wを有するHPMC E 5；商品名「M e t h o c e l E 5」で「Dow Chemical Co.」から市販されている)に、4 mLのエタノールを添加し、次いで、12 mLのDI水を添加した。その混合物を超音波処理 (VWR Ultrasonic Cleaner 装置内で、2～5分間) に付して当該固体の溶解を促進した。その均質な溶液を液体窒素浴の中で凍らせ、0～2 mbarの圧力下、-40～-30 の温度で凍結乾燥させた。得られた固体分散体を参照実施例3に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表1中に要約されている。周囲条件下で貯蔵した該固体分散体のX線粉末回折図形 (XRD) は、図1に示されており、ストレス試験後の該固体分散体のXRDは、図2に示されている。図1及び図2は、該固体分散体に含まれるソホスビルが、該水分安定性試験中に結晶化しなかったことを示している。

40

50

【0215】

E 1 . 2 WO 2011 / 123645 A の実施例 10 に準じて調製された 150 mg のソホスブビル結晶形態 1 及び 50 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース (17000 g / mol の平均 M_w を有する HPMC E 15 ; 商品名「Methocel E 15」で「Dow Chemical Co.」から市販されている) に、4 mL のエタノールを添加し、次いで、12 mL の DI 水を添加した。その混合物を超音波処理 (VWR Ultrasonic Cleaner 装置内で、2 ~ 5 分間) に付して当該固体の溶解を促進した。その均質な溶液を液体窒素浴の中で凍らせ、0 ~ 2 mbar の圧力下、-40 ~ -30 の温度で凍結乾燥させた。得られた固体分散体を参考実施例 3 に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表 1 中に要約されている。

10

【0216】

実施例 2 : 非晶質ソホスブビル及びマトリックス化合物としてのケイ素系無機吸着剤を含む固体分散体の調製

E 2 . 1 WO 2011 / 123645 A の実施例 10 に準じて調製された 800 mg のソホスブビル結晶形態 1 を 16 mL のアセトンに溶解させた。そのアセトン中のソホスブビルの溶液 3 mL を、7.5 の pH を有する 50 mg の Sylloid (R) 72 FP (合成非晶質シリカ ; 供給元 : Grace) に添加した。その溶媒を、ロータリーエバポレーター内で 40 で蒸発させ、固体残渣を 20 ~ 30 mbar の圧力の減圧下、室温で 18 時間乾燥させた。得られた固体分散体を参考実施例 3 に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表 1 中に要約されている。周囲条件下で貯蔵した該固体分散体の X 線粉末回折図形 (XRPD) は、図 3 に示されており、ストレス試験後の該固体分散体の XRPD は、図 4 に示されている。図 3 及び図 4 は、該固体分散体に含まれるソホスブビルが、該水分安定性試験中に結晶化しなかったことを示している。

20

【0217】

E 2 . 2 WO 2011 / 123645 A の実施例 10 に従って調製された 800 mg のソホスブビル結晶形態 1 を 16 mL のアセトンに溶解させた。そのアセトン中のソホスブビルの溶液 3 mL を、7.6 の pH を有する 50 mg の Sylloid (R) 244 FP (合成非晶質シリカ ; 供給元 : Grace) に添加した。その溶媒を、ロータリーエバポレーター内で 40 で蒸発させ、固体残渣を 20 ~ 30 mbar の圧力の減圧下、室温で 18 時間乾燥させた。得られた固体分散体を参考実施例 3 に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表 1 中に要約されている。

30

【0218】

E 2 . 3 WO 2011 / 123645 A の実施例 10 に準じて調製された 800 mg のソホスブビル結晶形態 1 を 16 mL のアセトンに溶解させた。そのアセトン中のソホスブビルの溶液 3 mL を、7.4 の pH を有する 50 mg の Neusilin (R) UFL 2 (非晶質合成マグネシウムアルミニシリケート ; 供給元 : Fujii Chemical Industry Co. Ltd.) に添加した。その溶媒を、ロータリーエバポレーター内で 40 で蒸発させ、固体残渣を 20 ~ 30 mbar の圧力の減圧下、室温で 18 時間乾燥させた。得られた固体分散体を参考実施例 3 に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表 1 中に要約されている。

40

【0219】

E 2 . 4 WO 2011 / 123645 A の実施例 10 に準じて調製された 800 mg のソホスブビル結晶形態 1 を 16 mL のアセトンに溶解させた。そのアセトン中のソホスブビルの溶液 3 mL を、7.1 の pH を有する 50 mg の Neusilin (R) US 2 (非晶質合成マグネシウムアルミニシリケート ; 供給元 : Fujii Chemical Industry Co. Ltd.) に添加した。その溶媒を、ロータリーエバポレーター内で 40 で蒸発させ、固体残渣を 20 ~ 30 mbar の圧力の減圧下、室温で 18 時間乾燥させた。得られた固体分散体を参考実施例 3 に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表 1 中に要約されている。

50

【0220】

比較実施例 1： 非晶質ソホスプビル及びマトリックス化合物としての親水性水溶性ポリマーを含む固体分散体の調製

C E 1 . 1 比較実施例 1 は、実施例 1 と同様に実施した。H P M C E 5 の代わりに、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C ; 商品名「K l u c e l (R) L F 」で「A s h 1 a n d I n c . 」から市販されている) を使用した。得られた固体分散体を参照実施例 3 に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表 1 中に要約されている。

【 0 2 2 1 】

C E 1 . 2 比較実施例 1 は、実施例 1 と同様に実施した。H P M C E 5 の代わりに、ポリビニルピロリドン (P V P 4 0 ; 「S i g m a - A l d r i c h 」から市販されている) を使用した。得られた固体分散体を参照実施例 3 に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表 1 中に要約されている。

10

【 0 2 2 2 】

C E 1 . 3 比較実施例 1 は、実施例 1 と同様に実施した。H P M C E 5 の代わりに、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グリコールコポリマー (S o l u p l u s (R) ; 「B A S F S E 」から市販されている) を使用した。得られた固体分散体を参照実施例 3 に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表 1 中に要約されている。

【 0 2 2 3 】

比較実施例 2： 非晶質ソホスプビル及びマトリックス化合物としてのケイ素系無機吸着剤を含む固体分散体の調製

20

C E 2 . 1 比較実施例 2 . 1 は、実施例 2 . 1 と同様に実施した。7 . 5 のp H を有するS y l o i d (R) 7 2 F P の代わりに、5 . 7 のp H を有するS y l o i d (R) A L - 1 F P (合成非晶質シリカ；供給元：G r a c e) を使用した。得られた固体分散体を参照実施例 3 に従う水分安定性試験に付した。その結果は、下記表 1 中に要約されている。

【 0 2 2 4 】

【表1】

表 1

実施例及び比較実施例の固体分散体の安定性

$$\Delta\Delta m / \% = \Delta m(\text{脱着}) / \% - \Delta m(\text{吸着}) / \%$$

実施例	マトリックス化合物		ソホスブビル含有量 7.5 重量%の組成物 組成物の状態 / ソホスブビルの状態	
	化合物	$\Delta\Delta m / \%$	調製後	40 °C / 75 % r.h. で 8 週間後
<hr/>				
E1.1	HPMC E5	≥ 0	固体 / 非晶質	固体 / 非晶質
E1.2	HPMC E15	≥ 0	固体 / 非晶質	固体 / 非晶質
E2.1	Syloid® 72 FP	≥ 0	固体 / 非晶質	固体 / 非晶質
E2.2	Syloid® 244 FP	≥ 0	固体 / 非晶質	固体 / 非晶質
E2.3	Neusilin® UFL2	≥ 0	固体 / 非晶質	固体 / 非晶質
E2.4	Neusilin® US2	≥ 0	固体 / 非晶質	固体 / 非晶質
<hr/>				
CE1.1	HPC, Klucel® LF	< 0	固体 / 非晶質	潮解 / ---
CE1.2	PVP 40	< 0	固体 / 非晶質	潮解 / ---
CE1.3	Soluplus	< 0	固体 / 非晶質	潮解 / ---
CE2.1	Syloid® AL-1 FP	< 0	固体 / 非晶質	潮解 / ---

【0225】

上記表1において示されている安定性試験の結果は、0 %以上の $\Delta\Delta m$ 値を有するマトリックス化合物、特に、親水性水溶性ポリマー及びケイ素系無機吸着剤からなる群から選択される0 %以上の $\Delta\Delta m$ 値を有するマトリックス化合物が、該固体組成物の中の非晶質ソホスブビルを、40 °C で相対湿度75 %の雰囲気内における8週間のストレス条件に付された後でさえ安定化するということを、明瞭に示している。一方、0 %以上の $\Delta\Delta m$ の要件を満たしていないマトリックス化合物は、該マトリックス化合物が、例えば、水溶性ポリマー（比較実施例CE1.1、CE1.2、CE1.3）又はケイ素系無機吸着剤（比較用実施例CE2.1）であったとしても、40 °C で相対湿度75 %の雰囲気内における8週間のストレス条件に付された後で該固体組成物の中の非晶質ソホスブビルを安定化するという有利な効果を示さない。

【0226】

引用されている参考文献

- WO 2010/135569 A
- WO 2013/101550 A
- WO 2011/123645 A

10

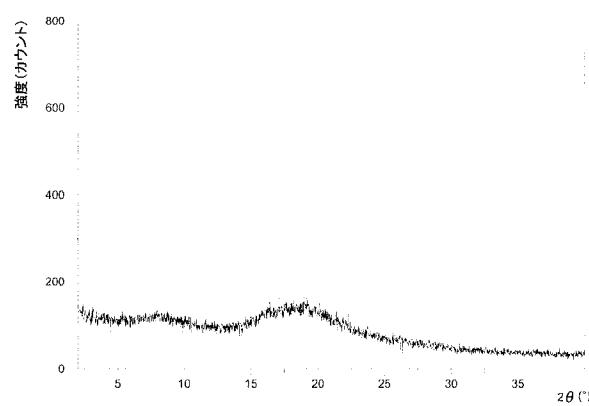
20

30

40

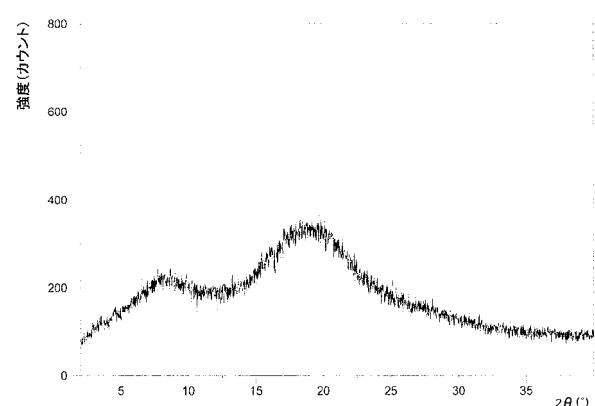
【図1】

Figure 1



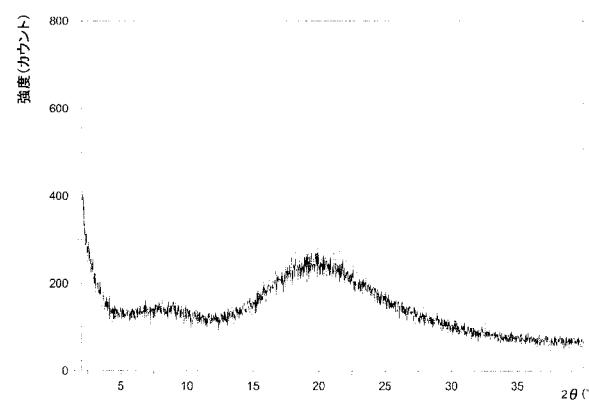
【図2】

Figure 2



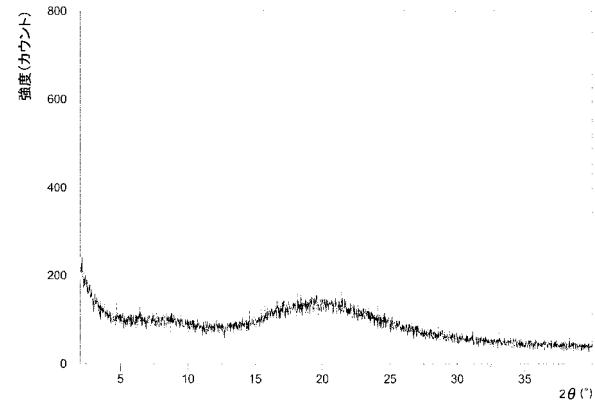
【図3】

Figure 3



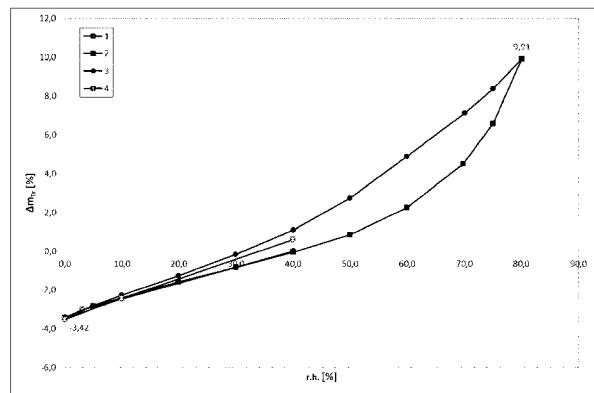
【図4】

Figure 4



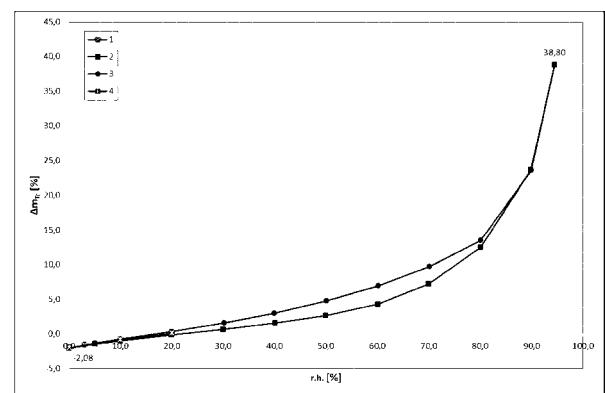
【図5】

Figure 5



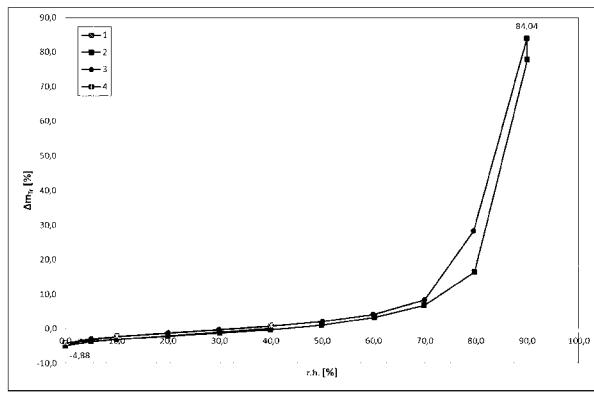
【図6】

Figure 6



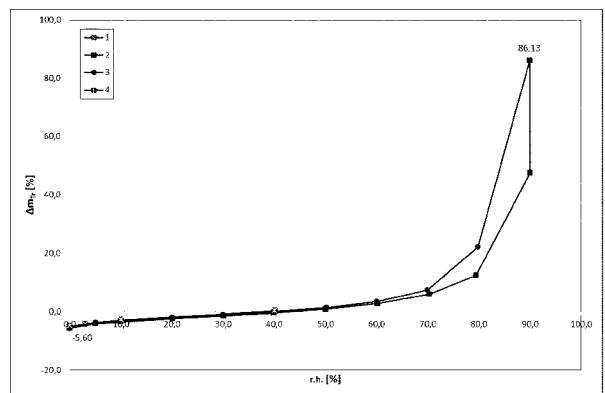
【図7】

Figure 7



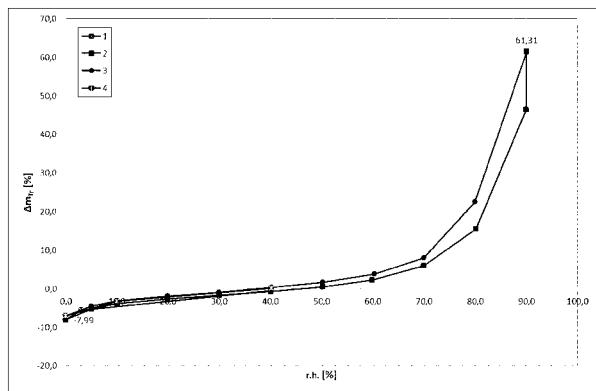
【図8】

Figure 8



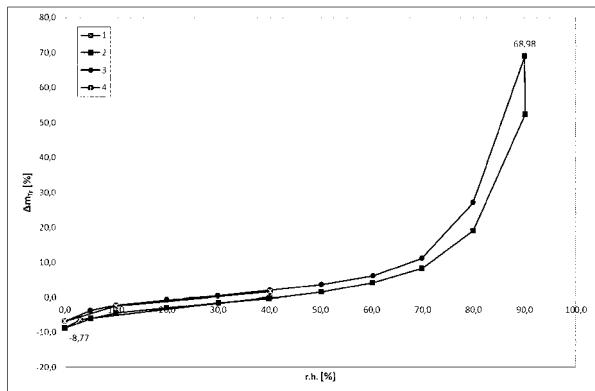
【図9】

Figure 9



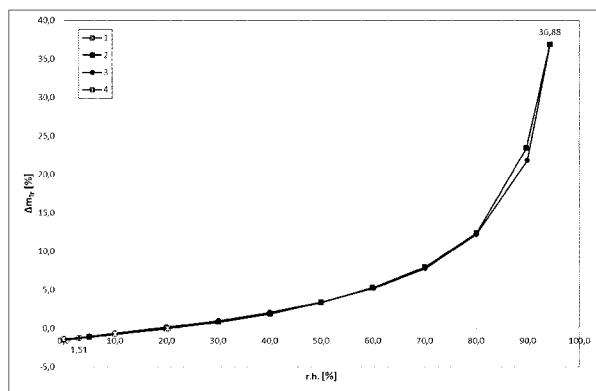
【図10】

Figure 10



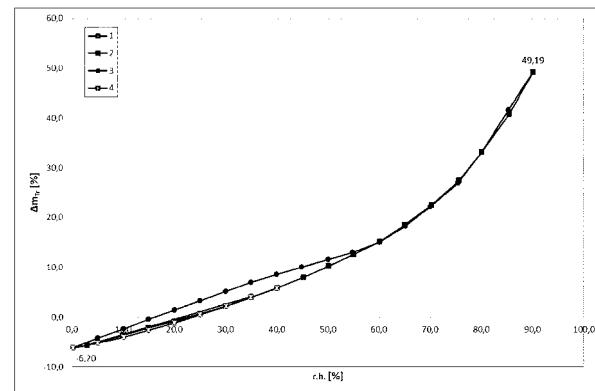
【図11】

Figure 11



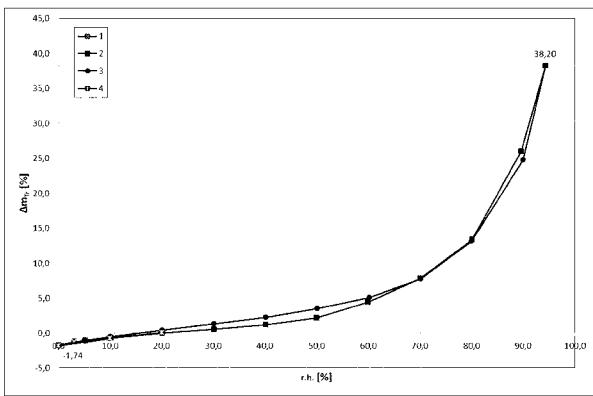
【図12】

Figure 12



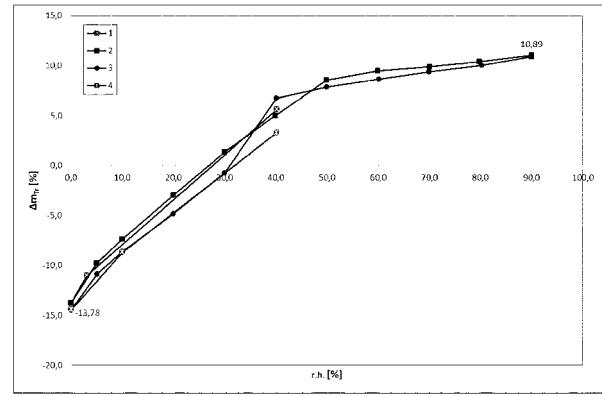
【図13】

Figure 13



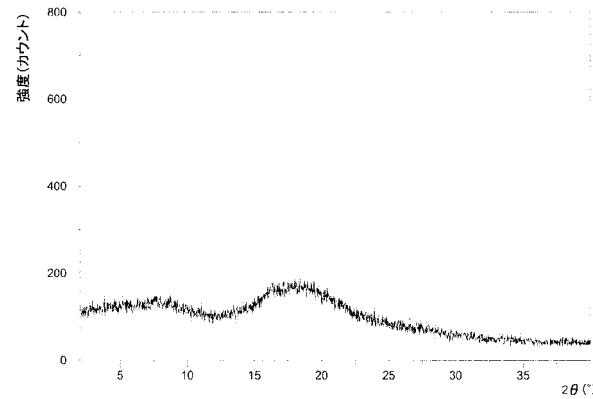
【図14】

Figure 14



【図15】

Figure 15



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/057411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/14 C07F9/02 A61P31/14
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 C07F

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, BIOSIS, EMBASE, FSTA, 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	<p>WO 2013/101550 A1 (ABBVIE INC [US]) 4 July 2013 (2013-07-04) cited in the application page 2, paragraph 0006-0007 page 3, paragraph 0009 page 5, paragraph 0021 - page 11, paragraph 0024 page 19, paragraph 0055 - page 27, paragraph 0071 claims -----</p>	1-24

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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

10 June 2015

11/12/2015

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

van de Wetering, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2015/057411

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 2, 4-14, 16-24(completely); 3, 15(partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2015/057411

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 2, 4-14, 16-24(completely); 3, 15(partially)

Solid composition comprising sofosbuvir and at least one pharmaceutically acceptable matrix compound wherein at least 99 wt% of the sofosbuvir comprised in the composition are present in amorphous form, at least 99 wt% of the solid composition consist of the sofosbuvir and the at least one matrix compound, and wherein the solid composition contains the sofosbuvir in an amount of at least 55 wt% based on the combined weight of the sofosbuvir and the at least one matrix compound; and process to prepare said composition.

2. claims: 25(completely); 3, 15(partially)

Pharmaceutically acceptable compound for stabilizing amorphous sofosbuvir, wherein in the adsorption-desorption isotherm of the pharmaceutically acceptable compound, the mass difference Δm (desorption) at 75% relative humidity and 25 [deg]C is greater than or equal to, preferably greater than, the mass difference Δm (adsorption) at 75% relative humidity and 25 [deg]C, determined according to dynamic vapor sorption measurement.

3. claims: 26, 27

A process for the preparation of sofosbuvir of which at least 95 wt% are present in its amorphous form, comprising (i) providing 95 wt % crystalline sofosbuvir and (a) (ii) dissolving a portion sofosbuvir in at least one solvent (iii) subjecting at least a portion of (ii) rapid-drying; or (b)(ii) subjecting the sofosbuvir provided in (i) to a melt method

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/057411

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013101550 A1	04-07-2013	CA 2857339 A1	04-07-2013
		CN 104010631 A	27-08-2014
		DE 212012000197 U1	05-09-2014
		EP 2797586 A1	05-11-2014
		EP 2907505 A2	19-08-2015
		HK 1201186 A1	28-08-2015
		JP 5781706 B2	24-09-2015
		JP 2015503560 A	02-02-2015
		US 2013172239 A1	04-07-2013
		WO 2013101550 A1	04-07-2013

フロントページの続き

(51) Int.CI. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,R0,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,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,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA10 DA37 DA38 GA02 GA07 MA02 MA05 MA35
MA52 NA02 NA03 ZB33 ZC20