

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-507569

(P2016-507569A)

(43) 公表日 平成28年3月10日 (2016.3.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 411/04</b> (2006.01)	C 0 7 D 411/04	C S P 4 C 0 6 3
<b>A 6 1 P 31/18</b> (2006.01)	A 6 1 P 31/18	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 31/20</b> (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
<b>A 6 1 K 31/513</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/513	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 80 頁)

(21) 出願番号	特願2015-557055 (P2015-557055)	(71) 出願人	515212633 トビラ セラピューティクス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ゲートウェイ ブールバード 701, スイート 300
(86) (22) 出願日	平成26年2月6日 (2014.2.6)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成27年8月31日 (2015.8.31)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/015024	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 国際公開番号	W02014/124092	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 国際公開日	平成26年8月14日 (2014.8.14)		
(31) 優先権主張番号	61/762, 018		
(32) 優先日	平成25年2月7日 (2013.2.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラミブジン結晶塩

## (57) 【要約】

本発明は、新規の結晶塩形ラミブジン、その調製方法、その医薬組成物、およびヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染などのウイルスの治療におけるその使用方法に関する。一局面において、本発明は、特に、肝炎 (特に、B型肝炎) およびヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染などのウイルスの治療に有用な新規の結晶形ラミブジン塩を提供する。一実施形態において、1つまたは複数の結晶形塩酸ラミブジンを提供する。別の実施形態において、結晶形塩酸ラミブジンは、例えば、モノヒドロクロリドであり得る。別の実施形態において、結晶形塩酸ラミブジンは、水和されても溶媒和されてもいない。

【選択図】 図 1

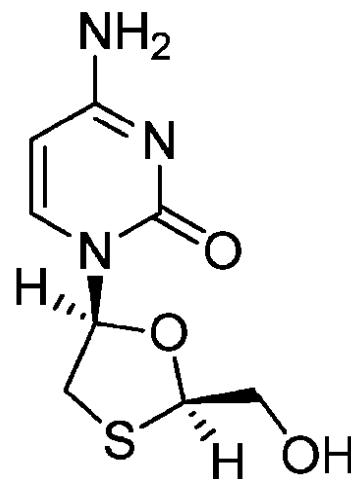


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

結晶形塩酸ラミブジン。

## 【請求項 2】

前記結晶形塩酸ラミブジンが、塩酸ラミブジン多形 I 型である請求項 1 に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

## 【請求項 3】

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、および  $24.9 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

10

## 【請求項 4】

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $28.0 \pm 0.3$  および  $31.1 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークをさらに含む請求項 3 に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

## 【請求項 5】

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $31.8 \pm 0.3$  および  $32.2 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークをさらに含む請求項 4 に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

## 【請求項 6】

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $13.2 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$ 、 $17.6 \pm 0.3$ 、 $18.3 \pm 0.3$ 、 $18.5 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $23.7 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $31.1 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $31.4 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.2 \pm 0.3$ 、 $32.8 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $33.9 \pm 0.3$ 、 $34.8 \pm 0.3$ 、 $36.3 \pm 0.3$ 、および  $39.1 \pm 0.3$  からなる群から選択される角度  $2\theta$  の値で少なくとも 5 本のピークを含む請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

20

## 【請求項 7】

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $13.2 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$ 、 $17.6 \pm 0.3$ 、 $18.3 \pm 0.3$ 、 $18.5 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $23.7 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $31.1 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $31.4 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.2 \pm 0.3$ 、 $32.8 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $33.9 \pm 0.3$ 、 $34.8 \pm 0.3$ 、 $36.3 \pm 0.3$ 、および  $39.1 \pm 0.3$  からなる群から選択される角度  $2\theta$  の値で少なくとも 10 本のピークを含む請求項 2 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

30

## 【請求項 8】

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $13.2 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$ 、 $17.6 \pm 0.3$ 、 $18.3 \pm 0.3$ 、 $18.5 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $23.7 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $31.1 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $31.4 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.2 \pm 0.3$ 、 $32.8 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $33.9 \pm 0.3$ 、 $34.8 \pm 0.3$ 、 $36.3 \pm 0.3$ 、および  $39.1 \pm 0.3$  からなる群から選択される角度  $2\theta$  の値で少なくとも 20 本のピークを含む請求項 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

40

## 【請求項 9】

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $13.2 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$ 、 $17.6 \pm 0.3$ 、 $18.3 \pm 0.3$ 、 $18.5 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $23.7 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $31.1 \pm 0.3$

50

、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $31.4 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.2 \pm 0.3$ 、 $32.8 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $33.9 \pm 0.3$ 、 $34.8 \pm 0.3$ 、 $36.3 \pm 0.3$ 、および $39.1 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む請求項2～8のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項10】

図6に示すものと実質的に同一のX線粉末回折パターンを有する請求項2～9のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項11】

約 $781 \pm 5$ および $1671 \pm 5$ の波数値でピークを含むラマンスペクトルを示す請求項2～10のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

10

【請求項12】

約 $285 \pm 5$ 、 $376 \pm 5$ 、 $501 \pm 5$ 、 $550 \pm 5$ 、 $604 \pm 5$ 、 $660 \pm 5$ 、 $708 \pm 5$ 、 $995 \pm 5$ 、 $1133 \pm 5$ 、 $1174 \pm 5$ 、 $1360 \pm 5$ 、 $1425 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、および $1611 \pm 5$ の波数値でピークをさらに含むラマンスペクトルを示す請求項11に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項13】

約10 /分の走査速度で約 $197.8 \pm 0.5$ 度～約 $200.6 \pm 0.5$ にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す請求項2～12のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項14】

約10 /分の走査速度で約 $197.8 \pm 0.5$ 度～約 $200.6 \pm 0.5$ にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す請求項2～13のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

20

【請求項15】

相対湿度0%から相対湿度90%で25にて行った重量蒸気吸着によって約1.0%以下の重量増加を示す請求項2～14のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項16】

水和されても溶媒和されてもいない請求項2～15のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項17】

前記塩酸ラミブジンが、モノヒドロクロリドである請求項1～16のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

30

【請求項18】

前記結晶形塩酸ラミブジンが、塩酸ラミブジン多形II型である請求項1に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項19】

前記結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、 $13.8 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、および $31.1 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む請求項1または18のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項20】

前記結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、 $22.6 \pm 0.3$ および $28.1 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークをさらに含む請求項19に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

40

【請求項21】

前記結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、 $33.9 \pm 0.3$ および $36.5 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークをさらに含む請求項20に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項22】

前記結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、 $12.8 \pm 0.3$ 、 $13.8 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $16.5 \pm 0.3$ 、

50

17.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、21.8 ± 0.3、22.6 ± 0.3、23.0 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.3 ± 0.3、24.8 ± 0.3、26.1 ± 0.3、26.6 ± 0.3、28.1 ± 0.3、30.3 ± 0.3、31.1 ± 0.3、32.3 ± 0.3、33.9 ± 0.3、36.3 ± 0.3、36.5 ± 0.3、38.4 ± 0.3、および39.1 ± 0.3からなる群から選択される角度2θの値で少なくとも5本のピークを含む請求項1または請求項18～21のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

#### 【請求項23】

前記結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、12.8 ± 0.3、13.8 ± 0.3、14.0 ± 0.3、14.5 ± 0.3、14.7 ± 0.3、16.5 ± 0.3、17.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、21.8 ± 0.3、22.6 ± 0.3、23.0 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.3 ± 0.3、24.8 ± 0.3、26.1 ± 0.3、26.6 ± 0.3、28.1 ± 0.3、30.3 ± 0.3、31.1 ± 0.3、32.3 ± 0.3、33.9 ± 0.3、36.3 ± 0.3、36.5 ± 0.3、38.4 ± 0.3、および39.1 ± 0.3からなる群から選択される角度2θの値で少なくとも10本のピークを含む請求項1または請求項18～22のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

10

#### 【請求項24】

前記結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、12.8 ± 0.3、13.8 ± 0.3、14.0 ± 0.3、14.5 ± 0.3、14.7 ± 0.3、16.5 ± 0.3、17.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、21.8 ± 0.3、22.6 ± 0.3、23.0 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.3 ± 0.3、24.8 ± 0.3、26.1 ± 0.3、26.6 ± 0.3、28.1 ± 0.3、30.3 ± 0.3、31.1 ± 0.3、32.3 ± 0.3、33.9 ± 0.3、36.3 ± 0.3、36.5 ± 0.3、38.4 ± 0.3、および39.1 ± 0.3からなる群から選択される角度2θの値で少なくとも20本のピークを含む請求項1または請求項18～23のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

20

#### 【請求項25】

前記結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、12.8 ± 0.3、13.8 ± 0.3、14.0 ± 0.3、14.5 ± 0.3、14.7 ± 0.3、16.5 ± 0.3、17.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、21.8 ± 0.3、22.6 ± 0.3、23.0 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.3 ± 0.3、24.8 ± 0.3、26.1 ± 0.3、26.6 ± 0.3、28.1 ± 0.3、30.3 ± 0.3、31.1 ± 0.3、32.3 ± 0.3、33.9 ± 0.3、36.3 ± 0.3、36.5 ± 0.3、38.4 ± 0.3、および39.1 ± 0.3からなる群から選択される角度2θの値でピークを含む請求項1または請求項18～24のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

30

#### 【請求項26】

図12に示すものと実質的に同一のX線粉末回折パターンを有する請求項1または請求項18～25のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

#### 【請求項27】

約10 / 分の走査速度で約203.3 ± 0.5 にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す請求項1または請求項18～26のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

40

#### 【請求項28】

約10 / 分の走査速度で約203.3 ± 0.5 にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す請求項1または請求項18～27のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

#### 【請求項29】

水和されても溶媒和されてもいない請求項1または請求項18～28のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

50

## 【請求項 30】

前記結晶形塩酸ラミブジンが、モノヒドロクロリドである請求項 1 または請求項 18 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

## 【請求項 31】

請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジンの作成方法であって、  
非溶媒にラミブジンを懸濁させて懸濁液を形成することと；  
前記懸濁液に塩酸を添加することと；  
前記懸濁液を高温に任意に加熱することを含む方法。

## 【請求項 32】

前記懸濁液を加熱後、前記懸濁液を冷却温度に冷却することをさらに含む請求項 31 に記載の方法。 10

## 【請求項 33】

前記懸濁液を加熱し、前記懸濁液を冷却する前記工程が、加熱冷却工程を約 6 時間 ~ 約 24 時間繰り返すことを含む請求項 32 に記載の方法。

## 【請求項 34】

請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジンの作成方法であって、  
溶媒にラミブジンを溶解させて溶液を形成することと；  
前記溶液に塩酸を添加することと；  
前記溶液を高温に任意に加熱することを含む方法。

## 【請求項 35】

前記懸濁液を加熱後、前記溶液を冷却温度に冷却することをさらに含む請求項 34 に記載の方法。 20

## 【請求項 36】

前記懸濁液を加熱し、前記懸濁液を冷却する前記工程が、加熱冷却工程を約 6 時間 ~ 約 24 時間繰り返すことを含む請求項 35 に記載の方法。

## 【請求項 37】

塩酸ラミブジン多形 I 型の作成方法であって、  
非溶媒に塩酸ラミブジンを溶解させることと；  
溶媒に塩酸ラミブジンを溶解させることの少なくとも 1 つを含み、  
前記塩酸ラミブジンを塩酸ラミブジン多形 I 型に変換する方法。

30

## 【請求項 38】

前記塩酸ラミブジンが、非晶質塩酸ラミブジンまたは結晶性塩酸ラミブジンである請求項 37 に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記塩酸ラミブジンが、無水結晶性塩酸ラミブジン、水和結晶性塩酸ラミブジン、または溶媒和結晶性塩酸ラミブジンである請求項 37 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 40】

前記塩酸ラミブジンが、塩酸ラミブジン多形 II 型である請求項 37 ~ 39 いずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 41】

結晶形硫酸ラミブジン。

40

## 【請求項 42】

前記結晶形硫酸ラミブジンが、硫酸ラミブジン多形 I 型である請求項 41 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

## 【請求項 43】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、および  $24.1 \pm 0.3$  の角度 2 $\theta$  の値でピークを含む請求項 41 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

## 【請求項 44】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $16.0 \pm 0.3$  および  $19.0 \pm 0.3$  の角度 2 $\theta$  の値でピークを含む請求項 41 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。 50

0 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークをさらに含む請求項 4 3 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 4 5】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、27 . 0 ± 0 . 3 および 30 . 8 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークをさらに含む請求項 4 4 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 4 6】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、9 . 8 ± 0 . 3、10 . 3 ± 0 . 3、14 . 0 ± 0 . 3、14 . 5 ± 0 . 3、14 . 7 ± 0 . 3、15 . 4 ± 0 . 3、16 . 0 ± 0 . 3、16 . 4 ± 0 . 3、17 . 0 ± 0 . 3、19 . 0 ± 0 . 3、19 . 6 ± 0 . 3、20 . 2 ± 0 . 3、20 . 7 ± 0 . 3、21 . 4 ± 0 . 3、21 . 7 ± 0 . 3、22 . 5 ± 0 . 3、23 . 1 ± 0 . 3、24 . 1 ± 0 . 3、24 . 6 ± 0 . 3、24 . 9 ± 0 . 3、26 . 4 ± 0 . 3、27 . 0 ± 0 . 3、27 . 4 ± 0 . 3、27 . 9 ± 0 . 3、28 . 2 ± 0 . 3、29 . 5 ± 0 . 3、30 . 0 ± 0 . 3、30 . 3 ± 0 . 3、30 . 8 ± 0 . 3、31 . 8 ± 0 . 3、32 . 1 ± 0 . 3、32 . 6 ± 0 . 3、33 . 8 ± 0 . 3、35 . 0 ± 0 . 3、35 . 6 ± 0 . 3、36 . 4 ± 0 . 3、37 . 6 ± 0 . 3、および 38 . 0 ± 0 . 3 からなる群から選択される角度 2 の値で少なくとも 5 本のピークを含む請求項 4 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

10

【請求項 4 7】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、9 . 8 ± 0 . 3、10 . 3 ± 0 . 3、14 . 0 ± 0 . 3、14 . 5 ± 0 . 3、14 . 7 ± 0 . 3、15 . 4 ± 0 . 3、16 . 0 ± 0 . 3、16 . 4 ± 0 . 3、17 . 0 ± 0 . 3、19 . 0 ± 0 . 3、19 . 6 ± 0 . 3、20 . 2 ± 0 . 3、20 . 7 ± 0 . 3、21 . 4 ± 0 . 3、21 . 7 ± 0 . 3、22 . 5 ± 0 . 3、23 . 1 ± 0 . 3、24 . 1 ± 0 . 3、24 . 6 ± 0 . 3、24 . 9 ± 0 . 3、26 . 4 ± 0 . 3、27 . 0 ± 0 . 3、27 . 4 ± 0 . 3、27 . 9 ± 0 . 3、28 . 2 ± 0 . 3、29 . 5 ± 0 . 3、30 . 0 ± 0 . 3、30 . 3 ± 0 . 3、30 . 8 ± 0 . 3、31 . 8 ± 0 . 3、32 . 1 ± 0 . 3、32 . 6 ± 0 . 3、33 . 8 ± 0 . 3、35 . 0 ± 0 . 3、35 . 6 ± 0 . 3、36 . 4 ± 0 . 3、37 . 6 ± 0 . 3、および 38 . 0 ± 0 . 3 からなる群から選択される角度 2 の値で少なくとも 10 本のピークを含む請求項 4 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

20

30

【請求項 4 8】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、9 . 8 ± 0 . 3、10 . 3 ± 0 . 3、14 . 0 ± 0 . 3、14 . 5 ± 0 . 3、14 . 7 ± 0 . 3、15 . 4 ± 0 . 3、16 . 0 ± 0 . 3、16 . 4 ± 0 . 3、17 . 0 ± 0 . 3、19 . 0 ± 0 . 3、19 . 6 ± 0 . 3、20 . 2 ± 0 . 3、20 . 7 ± 0 . 3、21 . 4 ± 0 . 3、21 . 7 ± 0 . 3、22 . 5 ± 0 . 3、23 . 1 ± 0 . 3、24 . 1 ± 0 . 3、24 . 6 ± 0 . 3、24 . 9 ± 0 . 3、26 . 4 ± 0 . 3、27 . 0 ± 0 . 3、27 . 4 ± 0 . 3、27 . 9 ± 0 . 3、28 . 2 ± 0 . 3、29 . 5 ± 0 . 3、30 . 0 ± 0 . 3、30 . 3 ± 0 . 3、30 . 8 ± 0 . 3、31 . 8 ± 0 . 3、32 . 1 ± 0 . 3、32 . 6 ± 0 . 3、33 . 8 ± 0 . 3、35 . 0 ± 0 . 3、35 . 6 ± 0 . 3、36 . 4 ± 0 . 3、37 . 6 ± 0 . 3、および 38 . 0 ± 0 . 3 からなる群から選択される角度 2 の値で少なくとも 20 本のピークを含む請求項 4 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

40

【請求項 4 9】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、9 . 8 ± 0 . 3、10 . 3 ± 0 . 3、14 . 0 ± 0 . 3、14 . 5 ± 0 . 3、14 . 7 ± 0 . 3、15 . 4 ± 0 . 3、16 . 0 ± 0 . 3、16 . 4 ± 0 . 3、17 . 0 ± 0 . 3、19 . 0 ± 0 . 3、19 . 6 ± 0 . 3、20 . 2 ± 0 . 3、20 . 7 ± 0 . 3、21 . 4 ± 0 . 3、21 . 7 ± 0 . 3、22 . 5 ± 0 . 3、23 . 1 ± 0 . 3、24 . 1 ± 0 . 3、24 . 6 ± 0 . 3、24 . 9 ± 0 . 3、26 . 4 ± 0 . 3、27 . 0 ± 0 . 3、27 . 4 ± 0 . 3、27 . 9 ± 0 . 3、28 . 2 ± 0 . 3、29 . 5 ± 0 . 3、30 . 0 ± 0 . 3、30 . 3 ± 0 . 3、30 . 8 ± 0 . 3、31 . 8 ± 0 . 3、32 . 1 ± 0 . 3、32 . 6 ± 0 . 3、33 . 8 ± 0 . 3、35 . 0 ± 0 . 3、35 . 6 ± 0 . 3、36 . 4 ± 0 . 3、37 . 6 ± 0 . 3、および 38 . 0 ± 0 . 3 からなる群から選択される角度 2 の値で少なくとも 20 本のピークを含む請求項 4 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

50

$8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および  $38.0 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む請求項 41 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 50】

図 15 に示すものと実質的に同一の X 線粉末回折パターンを有する請求項 41 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 51】

約  $700 \pm 5$  および  $977 \pm 5$  の波数値でピークを含むラマンスペクトルを示す請求項 41 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

10

【請求項 52】

約  $273 \pm 5$ 、 $410 \pm 5$ 、 $571 \pm 5$ 、 $601 \pm 5$ 、 $662 \pm 5$ 、 $1048 \pm 5$ 、 $136 \pm 5$ 、 $1319 \pm 5$ 、 $1369 \pm 5$ 、 $1436 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、 $1655 \pm 5$ 、および  $1715 \pm 5$  の波数値でピークをさらに含むラマンスペクトルを示す請求項 51 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 53】

約 10 / 分の走査速度で約  $207.2 \pm 0.5$  にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す請求項 41 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 54】

約 10 / 分の走査速度で約  $207.2 \pm 0.5$  にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す請求項 41 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

20

【請求項 55】

水和されても溶媒和されてもいない請求項 41 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 56】

ヘミ硫酸塩、モノ硫酸塩、または二硫酸塩である請求項 41 ~ 55 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 57】

モノ硫酸塩である請求項 41 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

30

【請求項 58】

請求項 41 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジンの作成方法であって、  
溶媒にラミブジンを溶解させて溶液を形成することと；  
前記溶液に硫酸を添加することと；  
前記溶液を高温に任意に加熱することを含む方法。

【請求項 59】

前記懸濁液を加熱後、前記溶液を冷却温度に冷却することをさらに含む請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

前記懸濁液を加熱し、前記懸濁液を冷却する前記工程が、加熱冷却工程を約 6 時間 ~ 約 24 時間繰り返すことを含む請求項 59 に記載の方法。

40

【請求項 61】

前記結晶形硫酸ラミブジンが、硫酸ラミブジン多形 II 型である請求項 41 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 62】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $15.9 \pm 0.3$ 、 $20.1 \pm 0.3$ 、および  $24.8 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む請求項 41 または 61 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 63】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $24.1 \pm 0.3$  および  $26.1 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む請求項 41 または 61 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

50

4 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークをさらに含む請求項 6 2 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 6 4】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、2 0 . 6 ± 0 . 3 および 2 1 . 6 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークをさらに含む請求項 6 3 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 6 5】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、1 0 . 3 ± 0 . 3、1 2 . 1 ± 0 . 3、1 3 . 3 ± 0 . 3、1 4 . 0 ± 0 . 3、1 4 . 7 ± 0 . 3、1 5 . 4 ± 0 . 3、1 5 . 9 ± 0 . 3、1 7 . 0 ± 0 . 3、1 7 . 4 ± 0 . 3、1 8 . 7 ± 0 . 3、1 8 . 9 ± 0 . 3、1 9 . 6 ± 0 . 3、2 0 . 1 ± 0 . 3、2 0 . 5 ± 0 . 3、2 0 . 6 ± 0 . 3、2 1 . 3 ± 0 . 3、2 1 . 6 ± 0 . 3、2 2 . 5 ± 0 . 3、2 3 . 0 ± 0 . 3、2 3 . 6 ± 0 . 3、2 4 . 1 ± 0 . 3、2 4 . 8 ± 0 . 3、2 6 . 4 ± 0 . 3、2 6 . 9 ± 0 . 3、2 7 . 4 ± 0 . 3、2 8 . 2 ± 0 . 3、2 9 . 5 ± 0 . 3、3 0 . 0 ± 0 . 3、3 0 . 3 ± 0 . 3、3 0 . 8 ± 0 . 3、3 1 . 3 ± 0 . 3、3 2 . 6 ± 0 . 3、3 3 . 1 ± 0 . 3、3 4 . 0 ± 0 . 3、3 5 . 1 ± 0 . 3、3 5 . 5 ± 0 . 3、3 7 . 2 ± 0 . 3、3 7 . 6 ± 0 . 3、および 3 8 . 4 ± 0 . 3 からなる群から選択される角度 2 度の値で少なくとも 5 本のピークを含む請求項 4 1 または請求項 6 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

10

【請求項 6 6】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、1 0 . 3 ± 0 . 3、1 2 . 1 ± 0 . 3、1 3 . 3 ± 0 . 3、1 4 . 0 ± 0 . 3、1 4 . 7 ± 0 . 3、1 5 . 4 ± 0 . 3、1 5 . 9 ± 0 . 3、1 7 . 0 ± 0 . 3、1 7 . 4 ± 0 . 3、1 8 . 7 ± 0 . 3、1 8 . 9 ± 0 . 3、1 9 . 6 ± 0 . 3、2 0 . 1 ± 0 . 3、2 0 . 5 ± 0 . 3、2 0 . 6 ± 0 . 3、2 1 . 3 ± 0 . 3、2 1 . 6 ± 0 . 3、2 2 . 5 ± 0 . 3、2 3 . 0 ± 0 . 3、2 3 . 6 ± 0 . 3、2 4 . 1 ± 0 . 3、2 4 . 8 ± 0 . 3、2 6 . 4 ± 0 . 3、2 6 . 9 ± 0 . 3、2 7 . 4 ± 0 . 3、2 8 . 2 ± 0 . 3、2 9 . 5 ± 0 . 3、3 0 . 0 ± 0 . 3、3 0 . 3 ± 0 . 3、3 0 . 8 ± 0 . 3、3 1 . 3 ± 0 . 3、3 2 . 6 ± 0 . 3、3 3 . 1 ± 0 . 3、3 4 . 0 ± 0 . 3、3 5 . 1 ± 0 . 3、3 5 . 5 ± 0 . 3、3 7 . 2 ± 0 . 3、3 7 . 6 ± 0 . 3、および 3 8 . 4 ± 0 . 3 からなる群から選択される角度 2 度の値で少なくとも 1 0 本のピークを含む請求項 4 1 または請求項 6 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

20

30

【請求項 6 7】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、1 0 . 3 ± 0 . 3、1 2 . 1 ± 0 . 3、1 3 . 3 ± 0 . 3、1 4 . 0 ± 0 . 3、1 4 . 7 ± 0 . 3、1 5 . 4 ± 0 . 3、1 5 . 9 ± 0 . 3、1 7 . 0 ± 0 . 3、1 7 . 4 ± 0 . 3、1 8 . 7 ± 0 . 3、1 8 . 9 ± 0 . 3、1 9 . 6 ± 0 . 3、2 0 . 1 ± 0 . 3、2 0 . 5 ± 0 . 3、2 0 . 6 ± 0 . 3、2 1 . 3 ± 0 . 3、2 1 . 6 ± 0 . 3、2 2 . 5 ± 0 . 3、2 3 . 0 ± 0 . 3、2 3 . 6 ± 0 . 3、2 4 . 1 ± 0 . 3、2 4 . 8 ± 0 . 3、2 6 . 4 ± 0 . 3、2 6 . 9 ± 0 . 3、2 7 . 4 ± 0 . 3、2 8 . 2 ± 0 . 3、2 9 . 5 ± 0 . 3、3 0 . 0 ± 0 . 3、3 0 . 3 ± 0 . 3、3 0 . 8 ± 0 . 3、3 1 . 3 ± 0 . 3、3 2 . 6 ± 0 . 3、3 3 . 1 ± 0 . 3、3 4 . 0 ± 0 . 3、3 5 . 1 ± 0 . 3、3 5 . 5 ± 0 . 3、3 7 . 2 ± 0 . 3、3 7 . 6 ± 0 . 3、および 3 8 . 4 ± 0 . 3 からなる群から選択される角度 2 度の値で少なくとも 2 0 本のピークを含む請求項 4 1 または請求項 6 1 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

40

【請求項 6 8】

前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、1 0 . 3 ± 0 . 3、1 2 . 1 ± 0 . 3、1 3 . 3 ± 0 . 3、1 4 . 0 ± 0 . 3、1 4 . 7 ± 0 . 3、1 5 . 4 ± 0 . 3、1 5 . 9 ± 0 . 3、1 7 . 0 ± 0 . 3、1 7 . 4 ± 0 . 3、1 8 . 7 ± 0 . 3、1 8 . 9 ± 0 . 3、1 9 . 6 ± 0 . 3、2 0 . 1 ± 0 . 3、2 0 . 5 ± 0 . 3、2 0 . 6 ± 0 . 3

50



、 $21.3 \pm 0.3$ 、 $21.6 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.0 \pm 0.3$ 、 $23.6 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.8 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $26.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $34.0 \pm 0.3$ 、 $35.1 \pm 0.3$ 、 $35.5 \pm 0.3$ 、 $37.2 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および $38.4 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む請求項41または請求項61～67のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項69】

図19に示すものと実質的に同一のX線粉末回折パターンを有する請求項41または請求項61～68のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

10

【請求項70】

約 $977 \pm 5$ および $1656 \pm 5$ の波数でピークを含むラマンスペクトルを示す請求項41または請求項61～69のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項71】

約 $273 \pm 5$ 、 $410 \pm 5$ 、 $571 \pm 5$ 、 $601 \pm 5$ 、 $622 \pm 5$ 、 $1048 \pm 5$ 、 $1136 \pm 5$ 、 $1319 \pm 5$ 、 $1369 \pm 5$ 、 $1436 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、および $1715 \pm 5$ の波数でピークをさらに含むラマンスペクトルを示す請求項70に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項72】

$10^\circ$ /分の走査速度で約 $166.3 \pm 0.5$ にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す請求項41または請求項61～71のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

20

【請求項73】

$10^\circ$ /分の走査速度で約 $166.3 \pm 0.5$ にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す請求項41または請求項61～72のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項74】

水和されても溶媒和されてもいない請求項41または請求項61～73のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

30

【請求項75】

請求項41または請求項61～74のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジンの作成方法であって、

非溶媒にラミブジンを懸濁させて懸濁液を形成することと；

前記懸濁液に硫酸を添加することと；

前記懸濁液を高温に任意に加熱することを含む方法。

【請求項76】

前記懸濁液を加熱後、前記懸濁液を冷却温度に冷却することをさらに含む請求項75に記載の方法。

【請求項77】

前記懸濁液を加熱し、前記懸濁液を冷却する前記工程が、加熱冷却工程を約6時間～約24時間繰り返すことを含む請求項76に記載の方法。

40

【請求項78】

結晶形リン酸ラミブジン。

【請求項79】

前記結晶形リン酸ラミブジンが、リン酸ラミブジン多形I型である請求項78に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

【請求項80】

前記結晶形リン酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、 $15.3 \pm 0.3$ 、 $25.0 \pm 0.3$ 、および $26.1 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む請求項78～79のいずれか1項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

50

## 【請求項 8 1】

前記結晶形リン酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $29.1 \pm 0.3$  および  $37.5 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークをさらに含む請求項 8 0 に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

## 【請求項 8 2】

前記結晶形リン酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $7.1 \pm 0.3$ 、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.3 \pm 0.3$ 、 $16.7 \pm 0.3$ 、 $17.2 \pm 0.3$ 、 $17.7 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 、 $20.4 \pm 0.3$ 、 $21.9 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.2 \pm 0.3$ 、 $25.0 \pm 0.3$ 、 $26.1 \pm 0.3$ 、 $27.7 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.1 \pm 0.3$ 、 $29.7 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.5 \pm 0.3$ 、 $33.2 \pm 0.3$ 、 $34.1 \pm 0.3$ 、 $36.0 \pm 0.3$ 、 $37.5 \pm 0.3$ 、および  $39.0 \pm 0.3$  からなる群から選択される角度  $2\theta$  の値で少なくとも 5 本のピークを含む請求項 7 8 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

10

## 【請求項 8 3】

前記結晶形リン酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $7.1 \pm 0.3$ 、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.3 \pm 0.3$ 、 $16.7 \pm 0.3$ 、 $17.2 \pm 0.3$ 、 $17.7 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 、 $20.4 \pm 0.3$ 、 $21.9 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.2 \pm 0.3$ 、 $25.0 \pm 0.3$ 、 $26.1 \pm 0.3$ 、 $27.7 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.1 \pm 0.3$ 、 $29.7 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.5 \pm 0.3$ 、 $33.2 \pm 0.3$ 、 $34.1 \pm 0.3$ 、 $36.0 \pm 0.3$ 、 $37.5 \pm 0.3$ 、および  $39.0 \pm 0.3$  からなる群から選択される角度  $2\theta$  の値で少なくとも 10 本のピークを含む請求項 7 8 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

20

## 【請求項 8 4】

前記結晶形リン酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $7.1 \pm 0.3$ 、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.3 \pm 0.3$ 、 $16.7 \pm 0.3$ 、 $17.2 \pm 0.3$ 、 $17.7 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 、 $20.4 \pm 0.3$ 、 $21.9 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.2 \pm 0.3$ 、 $25.0 \pm 0.3$ 、 $26.1 \pm 0.3$ 、 $27.7 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.1 \pm 0.3$ 、 $29.7 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.5 \pm 0.3$ 、 $33.2 \pm 0.3$ 、 $34.1 \pm 0.3$ 、 $36.0 \pm 0.3$ 、 $37.5 \pm 0.3$ 、および  $39.0 \pm 0.3$  からなる群から選択される角度  $2\theta$  の値で少なくとも 20 本のピークを含む請求項 7 8 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

30

## 【請求項 8 5】

前記結晶形リン酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $7.1 \pm 0.3$ 、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.3 \pm 0.3$ 、 $16.7 \pm 0.3$ 、 $17.2 \pm 0.3$ 、 $17.7 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 、 $20.4 \pm 0.3$ 、 $21.9 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.2 \pm 0.3$ 、 $25.0 \pm 0.3$ 、 $26.1 \pm 0.3$ 、 $27.7 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.1 \pm 0.3$ 、 $29.7 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.5 \pm 0.3$ 、 $33.2 \pm 0.3$ 、 $34.1 \pm 0.3$ 、 $36.0 \pm 0.3$ 、 $37.5 \pm 0.3$ 、および  $39.0 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む請求項 7 8 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

40

## 【請求項 8 6】

図 2 3 に示すものと実質的に同一の X 線粉末回折パターンを有する請求項 7 8 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

## 【請求項 8 7】

約  $780 \pm 5$  および  $1652 \pm 5$  の波数でピークを含むラマンスペクトルを示す請求項 7 8 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

## 【請求項 8 8】

50

約  $353 \pm 5$ 、 $533 \pm 5$ 、 $562 \pm 5$ 、 $600 \pm 5$ 、 $709 \pm 5$ 、 $907 \pm 5$ 、 $971 \pm 5$ 、 $1054 \pm 5$ 、 $1367 \pm 5$ 、 $1444 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、および  $1708 \pm 5$  の波数でピークをさらに含むラマンスペクトルを示す請求項 87 に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

【請求項 89】

10 / 分の走査速度で約  $167 \pm 0.5$  にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す請求項 78 ~ 88 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

【請求項 90】

10 / 分の走査速度で約  $167 \pm 0.5$  にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す請求項 78 ~ 89 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

10

【請求項 91】

水和されても溶媒和されてもいない請求項 78 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

【請求項 92】

請求項 78 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジンの作成方法であって、

溶媒にラミブジンを溶解させて溶液を形成することと；

前記溶液にリン酸を添加することと；

前記溶液を高温に任意に加熱することを含む方法。

【請求項 93】

20

前記リン酸が、オルトリン酸を含む請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

前記溶液を加熱後、前記溶液を冷却温度に冷却することをさらに含む請求項 92 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 95】

前記懸濁液を加熱し、前記懸濁液を冷却する前記工程が、加熱冷却工程を約 6 時間 ~ 約 24 時間繰り返すことを含む請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

請求項 1 ~ 30、41 ~ 57、61 ~ 74、78 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン塩と、1 つまたは複数の薬学的に許容される成分とを含む医薬組成物。

30

【請求項 97】

HIV 感染の治療方法であって、

請求項 1 ~ 30、41 ~ 57、61 ~ 74、78 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン塩または請求項 96 に記載の医薬組成物を治療上有効な量でそれを必要とする対象に投与することを含む方法。

【請求項 98】

B 型肝炎感染の治療方法であって、

請求項 1 ~ 30、41 ~ 57、61 ~ 74、78 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン塩または請求項 96 に記載の医薬組成物を治療上有効な量でそれを必要とする対象に投与することを含む方法。

40

【請求項 99】

レトロウイルス感染の治療方法であって、

請求項 1 ~ 30、41 ~ 57、61 ~ 74、78 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン塩または請求項 96 に記載の医薬組成物を治療上有効な量でそれを必要とする対象に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

( 関連出願の相互参照 )

本願は、35 U.S.C. § 119 ( e ) に従って、2013 年 2 月 7 日出願の米

50

国仮特許出願第 6 1 / 7 6 2 , 0 1 8 号の利益を主張するものである。この出願の全教示内容は、参照することで本明細書に組み入れられる。

【 0 0 0 2 】

本発明は、新規の結晶塩形ラミブジン、その調製方法、その医薬組成物、およびヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染などのウイルスの治療におけるその使用法に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

ラミブジンは、4 - アミノ - 1 - [ ( 2 R , 5 S ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 3 , - オキサチオラン - 5 - イル ] - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 2 - オンの化合物の一般名であり、図 1 に示す化学構造を有する。ラミブジンの遊離塩基形は、肝炎（特に、B 型肝炎）および HIV などのウイルスの治療用の有効な医薬成分として効果的であることが知られており、Z E F F I X（登録商標）、H E P T O V I R（登録商標）、E P I V I R（登録商標）、および E P I V I R - H B V（登録商標）の名称で、米国にてそれらの目的用に市販されている。

10

【 0 0 0 4 】

薬剤開発において、化合物を含む 1 つまたは複数の製剤が医薬要件と医薬仕様を満たすことができるように、該化合物を生成する必要がある。有効な医薬成分の結晶形を用いて、吸湿性、物理的および化学的安定性、溶解性、バイオアベイラビリティ、融点、純度、粒径、嵩密度、流動性、多形含有量などの重要な生理化学的特性、および他の特性を制御することができる。さらに、有効な医薬成分の塩、特に、特定の結晶形を持つ塩もかかる特性の制御を提供することができる。従って、結晶形ラミブジン塩が必要とされている。本発明は、これらのニーズを満たし、さらに関連利点を提供する。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

本発明は、特に、肝炎（特に、B 型肝炎）およびヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染などのウイルスの治療に有用な新規の結晶形ラミブジン塩を提供する。

【 0 0 0 6 】

一実施形態において、1 つまたは複数の結晶形塩酸ラミブジンを提供する。別の実施形態において、結晶形塩酸ラミブジンは、例えば、モノヒドロクロリドであり得る。別の実施形態において、結晶形塩酸ラミブジンは、水和されても溶媒和されてもいない。

30

【 0 0 0 7 】

別の実施形態において、結晶形塩酸ラミブジンは、塩酸ラミブジン多形 I 型である。

【 0 0 0 8 】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、および  $24.9 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $28.0 \pm 0.3$  および  $31.1 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークをさらに含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $31.3 \pm 0.8$  および  $32.2 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークをさらに含む。

40

【 0 0 0 9 】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $13.2 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$ 、 $17.6 \pm 0.3$ 、 $18.3 \pm 0.3$ 、 $18.5 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $23.7 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $31.1 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $31.4 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.2 \pm 0.3$ 、 $32.8 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $33.9 \pm 0.3$ 、 $34.8 \pm 0.3$ 、 $36.3 \pm 0.3$ 、および  $39.1 \pm 0.3$  からなる群から選択される角度  $2\theta$  の値で少なくとも 5 本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $13.2 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$

50

、 $3.17.6 \pm 0.3$ 、 $3.18.3 \pm 0.3$ 、 $3.18.5 \pm 0.3$ 、 $3.21.7 \pm 0.3$ 、 $3.22.7 \pm 0.3$ 、 $3.23.1 \pm 0.3$ 、 $3.23.7 \pm 0.3$ 、 $3.24.9 \pm 0.3$ 、 $3.27.4 \pm 0.3$ 、 $3.28.0 \pm 0.3$ 、 $3.30.3 \pm 0.3$ 、 $3.31.1 \pm 0.3$ 、 $3.31.3 \pm 0.3$ 、 $3.31.4 \pm 0.3$ 、 $3.31.8 \pm 0.3$ 、 $3.32.2 \pm 0.3$ 、 $3.32.8 \pm 0.3$ 、 $3.33.1 \pm 0.3$ 、 $3.33.9 \pm 0.3$ 、 $3.34.8 \pm 0.3$ 、 $3.36.3 \pm 0.3$ 、および $3.39.1 \pm 0.3$ からなる群から選択される角度 $2\theta$ の値で少なくとも10本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、 $3.13.2 \pm 0.3$ 、 $3.14.7 \pm 0.3$ 、 $3.14.8 \pm 0.3$ 、 $3.17.6 \pm 0.3$ 、 $3.18.3 \pm 0.3$ 、 $3.18.5 \pm 0.3$ 、 $3.21.7 \pm 0.3$ 、 $3.22.7 \pm 0.3$ 、 $3.23.1 \pm 0.3$ 、 $3.23.7 \pm 0.3$ 、 $3.24.9 \pm 0.3$ 、 $3.27.4 \pm 0.3$ 、 $3.28.0 \pm 0.3$ 、 $3.30.3 \pm 0.3$ 、 $3.31.1 \pm 0.3$ 、 $3.31.3 \pm 0.3$ 、 $3.31.4 \pm 0.3$ 、 $3.31.8 \pm 0.3$ 、 $3.32.2 \pm 0.3$ 、 $3.32.8 \pm 0.3$ 、 $3.33.1 \pm 0.3$ 、 $3.33.9 \pm 0.3$ 、 $3.34.8 \pm 0.3$ 、 $3.36.3 \pm 0.3$ 、および $3.39.1 \pm 0.3$ からなる群から選択される角度 $2\theta$ の値で少なくとも20本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、 $3.13.2 \pm 0.3$ 、 $3.14.7 \pm 0.3$ 、 $3.14.8 \pm 0.3$ 、 $3.17.6 \pm 0.3$ 、 $3.18.3 \pm 0.3$ 、 $3.18.5 \pm 0.3$ 、 $3.21.7 \pm 0.3$ 、 $3.22.7 \pm 0.3$ 、 $3.23.1 \pm 0.3$ 、 $3.23.7 \pm 0.3$ 、 $3.24.9 \pm 0.3$ 、 $3.27.4 \pm 0.3$ 、 $3.28.0 \pm 0.3$ 、 $3.30.3 \pm 0.3$ 、 $3.31.1 \pm 0.3$ 、 $3.31.3 \pm 0.3$ 、 $3.31.4 \pm 0.3$ 、 $3.31.8 \pm 0.3$ 、 $3.32.2 \pm 0.3$ 、 $3.32.8 \pm 0.3$ 、 $3.33.1 \pm 0.3$ 、 $3.33.9 \pm 0.3$ 、 $3.34.8 \pm 0.3$ 、 $3.36.3 \pm 0.3$ 、および $3.39.1 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む。

10

20

#### 【0010】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、図6に示すものと実質的に同一のX線粉末回折パターンを有する。

#### 【0011】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、約 $781 \pm 5$ および $1671 \pm 5$ の波数値でピークを含むラマンスペクトルを示す。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、約 $285 \pm 5$ 、 $376 \pm 5$ 、 $501 \pm 5$ 、 $550 \pm 5$ 、 $604 \pm 5$ 、 $660 \pm 5$ 、 $708 \pm 5$ 、 $995 \pm 5$ 、 $1133 \pm 5$ 、 $1174 \pm 5$ 、 $1360 \pm 5$ 、 $1425 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、および $1611 \pm 5$ の波数値でピークをさらに含むラマン

30

#### 【0012】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、約10 /分の走査速度で約 $197.8 \pm 0.5$  ~ 約 $200.6 \pm 0.5$ にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、約10 /分の走査速度で約 $197.8 \pm 0.5$  ~ 約 $200.6 \pm 0.5$ にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す。

#### 【0013】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、相対湿度0%から相対湿度90%で25にて行った重量蒸気吸着によって約1.0%以下の重量増加を示す。

40

#### 【0014】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、同時熱分析によって約1.5%以下の融解前の重量減少を示す。

#### 【0015】

さらに別の実施形態において、結晶形塩酸ラミブジンは、塩酸ラミブジン多形II型である。

#### 【0016】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、 $3.13.8 \pm 0.3$ 、 $3.14.0 \pm 0.3$ 、および $3.31.1 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、2

50

2.6 ± 0.3 および 28.1 ± 0.3 の角度 2θ の値でピークをさらに含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、33.9 ± 0.3、および 36.5 ± 0.3 の角度 2θ の値でピークをさらに含む。

【0017】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、12.8 ± 0.3、13.8 ± 0.3、14.0 ± 0.3、14.5 ± 0.3、14.7 ± 0.3、16.5 ± 0.3、17.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、21.8 ± 0.3、22.6 ± 0.3、23.0 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.3 ± 0.3、24.8 ± 0.3、26.1 ± 0.3、26.6 ± 0.3、28.1 ± 0.3、30.3 ± 0.3、31.1 ± 0.3、32.3 ± 0.3、33.9 ± 0.3、36.3 ± 0.3、36.5 ± 0.3、38.4 ± 0.3、および 39.1 ± 0.3 からなる群から選択される角度 2θ の値で少なくとも 5 本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、12.8 ± 0.3、13.8 ± 0.3、14.0 ± 0.3、14.5 ± 0.3、14.7 ± 0.3、16.5 ± 0.3、17.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、21.8 ± 0.3、22.6 ± 0.3、23.0 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.3 ± 0.3、24.8 ± 0.3、26.1 ± 0.3、26.6 ± 0.3、28.1 ± 0.3、30.3 ± 0.3、31.1 ± 0.3、32.3 ± 0.3、33.9 ± 0.3、36.3 ± 0.3、36.5 ± 0.3、38.4 ± 0.3、および 39.1 ± 0.3 からなる群から選択される角度 2θ の値で少なくとも 10 本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、12.8 ± 0.3、13.8 ± 0.3、14.0 ± 0.3、14.5 ± 0.3、14.7 ± 0.3、16.5 ± 0.3、17.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、21.8 ± 0.3、22.6 ± 0.3、23.0 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.3 ± 0.3、24.8 ± 0.3、26.1 ± 0.3、26.6 ± 0.3、28.1 ± 0.3、30.3 ± 0.3、31.1 ± 0.3、32.3 ± 0.3、33.9 ± 0.3、36.3 ± 0.3、36.5 ± 0.3、38.4 ± 0.3、および 39.1 ± 0.3 からなる群から選択される角度 2θ の値で少なくとも 20 本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、12.8 ± 0.3、13.8 ± 0.3、14.0 ± 0.3、14.5 ± 0.3、14.7 ± 0.3、16.5 ± 0.3、17.5 ± 0.3、18.3 ± 0.3、21.8 ± 0.3、22.6 ± 0.3、23.0 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.3 ± 0.3、24.8 ± 0.3、26.1 ± 0.3、26.6 ± 0.3、28.1 ± 0.3、30.3 ± 0.3、31.1 ± 0.3、32.3 ± 0.3、33.9 ± 0.3、36.3 ± 0.3、36.5 ± 0.3、38.4 ± 0.3、および 39.1 ± 0.3 の角度 2θ の値でピークを含む。

【0018】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、図 12 に示すものと実質的に同一の X 線粉末回折パターンを有する。

【0019】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、約 10 / 分の走査速度で約 203.3 ± 0.5 にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す。別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、約 10 / 分の走査速度で約 203.3 ± 0.5 にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す。

【0020】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンは、同時熱分析によって約 1.5 % 以下の融解前の重量減少を示す。

【0021】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンのいずれかの作成方法であって、非溶媒にラミブジンを懸濁させて懸濁液を形成することと；懸濁液に塩酸を添加することと；懸濁液を高温に任意に加熱することとを含む方法を提供する。別の実施形態において、本方法は、懸濁液を加熱後、懸濁液を冷却温度に冷却することをさらに含む。別の実施

形態において、懸濁液を加熱し、懸濁液を冷却する本工程は、該加熱冷却工程を約 6 時間～約 24 時間繰り返すことを含む。

【0022】

別の実施形態において、上記の結晶形塩酸ラミブジンのいずれかの作成方法であって、溶媒にラミブジンを溶解させて溶液を形成することと；溶液に塩酸を添加することと；溶液を高温に任意に加熱することとを含む方法を提供する。別の実施形態において、本方法は、懸濁液を加熱後、溶液を冷却温度に冷却することをさらに含む。別の実施形態において、懸濁液を加熱し、懸濁液を冷却する本工程は、該加熱冷却工程を約 6 時間～約 24 時間繰り返すことを含む。

【0023】

別の実施形態において、塩酸ラミブジン多形 I 型の作成方法であって、非溶媒に塩酸ラミブジンを懸濁させることと；溶媒に塩酸ラミブジンを溶解させることの少なくとも 1 つを含み、塩酸ラミブジンを塩酸ラミブジン多形 I 型に変換する方法を提供する。特定の実施形態において、塩酸ラミブジンは、非晶質塩酸ラミブジンまたは結晶性塩酸ラミブジンであり得る。いくつかの実施形態において、結晶性塩酸ラミブジンは、水和物、溶媒和物、または無水和物であり得る。別の実施形態において、塩酸ラミブジンは、塩酸ラミブジン多形 II 型であり得る。

【0024】

別の実施形態において、1 つまたは複数の結晶形硫酸ラミブジンを提供する。別の実施形態において、結晶形硫酸ラミブジンは、例えば、ヘミ硫酸塩、モノ硫酸塩、二硫酸塩などであり得、特に、モノ硫酸塩であり得る。別の実施形態において、結晶形硫酸ラミブジンは、水和されても溶媒和されてもいない。

【0025】

別の実施形態において、結晶形硫酸ラミブジンは、硫酸ラミブジン多形 I 型である。

【0026】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、および  $24.1 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $16.0 \pm 0.3$  および  $19.0 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークをさらに含む。別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $27.0 \pm 0.3$  および  $30.8 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークをさらに含む。

【0027】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.4 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.6 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $27.9 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および  $38.0 \pm 0.3$  からなる群から選択される角度  $2\theta$  の値で少なくとも 5 本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンは、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.4 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.6 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $27.9 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$

、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および $38.0 \pm 0.3$ からなる群から選択される角度 $2\theta$ の値で少なくとも10本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.4 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.6 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $27.9 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および $38.0 \pm 0.3$ からなる群から選択される角度 $2\theta$ の値で少なくとも20本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.4 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.6 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $27.9 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および $38.0 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む。

#### 【0028】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、図15に示すものと実質的に同一のX線粉末回折パターンを有する。

#### 【0029】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、約 $700 \pm 5$ および $977 \pm 5$ の波数でピークを含むラマンスペクトルを示す。別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、約 $273 \pm 5$ 、 $410 \pm 5$ 、 $571 \pm 5$ 、 $601 \pm 5$ 、 $662 \pm 5$ 、 $1048 \pm 5$ 、 $1136 \pm 5$ 、 $1319 \pm 5$ 、 $1369 \pm 5$ 、 $1436 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、 $1655 \pm 5$ 、および $1715 \pm 5$ の波数でピークをさらに含むラマンスペクトルを示す。

#### 【0030】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、約10 /分の走査速度で約 $207.2 \pm 0.5$ にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す。別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、約10 /分の走査速度で約 $207.2 \pm 0.5$ にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す。

#### 【0031】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、同時熱分析によって約1.0 %以下の融解前の重量減少を示す。

#### 【0032】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンのいずれかの作成方法であって、溶媒にラミブジンを溶解させて溶液を形成することと；溶液に硫酸を添加することと；溶液を高温に任意に加熱することとを含む方法を提供する。別の実施形態において、本方法は、懸濁液を加熱後、溶液を冷却温度に冷却することとをさらに含む。別の実施形態において、懸濁液を加熱し、懸濁液を冷却する本工程は、該加熱冷却工程を約6時間～約24時間繰り返すことを含む。

#### 【0033】

さらに別の実施形態において、結晶形硫酸ラミブジンは、硫酸ラミブジン多形II型で

10

20

30

40

50



【 0 0 3 4 】

【 0 0 3 5 】

50

$\pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および  $38.4 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む。

【0036】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、図19に示すものと実質的に同一のX線粉末回折パターンを有する。

【0037】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、 $977 \pm 5$  および  $1656 \pm 5$  の波数でピークを含むラマンスペクトルを示す。別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、 $273 \pm 5$ 、 $410 \pm 5$ 、 $571 \pm 5$ 、 $601 \pm 5$ 、 $622 \pm 5$ 、 $1048 \pm 5$ 、 $1136 \pm 5$ 、 $1319 \pm 5$ 、 $1369 \pm 5$ 、 $1436 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、および  $1715 \pm 5$  の波数でピークをさらに含むラマンスペクトルを示す。

10

【0038】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、約  $10^\circ/\text{分}$  の走査速度で約  $166.3 \pm 0.5$  にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す。別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、約  $10^\circ/\text{分}$  の走査速度で約  $166.3 \pm 0.5$  にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す。

【0039】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンは、同時熱分析によって約  $1.0\%$  以下の融解前の重量減少を示す。

【0040】

別の実施形態において、上記の結晶形硫酸ラミブジンのいずれかの作成方法であって、非溶媒にラミブジンを懸濁させて懸濁液を形成することと；懸濁液に硫酸を添加することと；懸濁液を高温に任意に加熱することを含む方法を提供する。別の実施形態において、本方法は、懸濁液を加熱後、懸濁液を冷却温度に冷却することをさらに含む。別の実施形態において、懸濁液を加熱し、懸濁液を冷却する本工程は、該加熱冷却工程を約6時間～約24時間繰り返すことを含む。

20

【0041】

別の実施形態において、結晶形リン酸ラミブジンを提供する。別の実施形態において、結晶形リン酸ラミブジンは、例えば、モノリン酸塩、ヘミリン酸塩、二リン酸塩などであり得、特に、モノリン酸塩であり得る。別の実施形態において、結晶形リン酸ラミブジンは、水和されても溶媒和されてもいない。

30

【0042】

別の実施形態において、結晶形リン酸ラミブジンは、リン酸ラミブジン多形I型である。

【0043】

別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、 $5.3 \pm 0.3$ 、 $25.0 \pm 0.3$ 、および  $26.1 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、 $29.1 \pm 0.3$  および  $37.5 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークをさらに含む。

【0044】

別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、 $7.1 \pm 0.3$ 、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.3 \pm 0.3$ 、 $16.7 \pm 0.3$ 、 $17.2 \pm 0.3$ 、 $17.7 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 、 $20.4 \pm 0.3$ 、 $21.9 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.2 \pm 0.3$ 、 $25.0 \pm 0.3$ 、 $26.1 \pm 0.3$ 、 $27.7 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.1 \pm 0.3$ 、 $29.7 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.5 \pm 0.3$ 、 $33.2 \pm 0.3$ 、 $34.1 \pm 0.3$ 、 $36.0 \pm 0.3$ 、 $37.5 \pm 0.3$ 、および  $39.0 \pm 0.3$  からなる群から選択される角度  $2\theta$  の値で少なくとも5本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、 $7.1 \pm 0.3$ 、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.3 \pm 0.3$ 、 $16.7 \pm 0.3$ 、 $17.2 \pm 0.3$ 、 $17.7 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 、 $20.4 \pm 0.3$ 、

40

50

3、21.9 ± 0.3、22.5 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.2 ± 0.3、25.0 ± 0.3、26.1 ± 0.3、27.7 ± 0.3、28.2 ± 0.3、29.1 ± 0.3、29.7 ± 0.3、30.8 ± 0.3、31.5 ± 0.3、33.2 ± 0.3、34.1 ± 0.3、36.0 ± 0.3、37.5 ± 0.3、および39.0 ± 0.3からなる群から選択される角度2θの値で少なくとも10本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、7.1 ± 0.3、9.8 ± 0.3、13.3 ± 0.3、14.7 ± 0.3、15.3 ± 0.3、16.7 ± 0.3、17.2 ± 0.3、17.7 ± 0.3、18.8 ± 0.3、20.4 ± 0.3、21.9 ± 0.3、22.5 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.2 ± 0.3、25.0 ± 0.3、26.1 ± 0.3、27.7 ± 0.3、28.2 ± 0.3、29.1 ± 0.3、29.7 ± 0.3、30.8 ± 0.3、31.5 ± 0.3、33.2 ± 0.3、34.1 ± 0.3、36.0 ± 0.3、37.5 ± 0.3、および39.0 ± 0.3からなる群から選択される角度2θの値で少なくとも20本のピークを含む。別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンのX線粉末回折パターンは、7.1 ± 0.3、9.8 ± 0.3、13.3 ± 0.3、14.7 ± 0.3、15.3 ± 0.3、16.7 ± 0.3、17.2 ± 0.3、17.7 ± 0.3、18.8 ± 0.3、20.4 ± 0.3、21.9 ± 0.3、22.5 ± 0.3、23.1 ± 0.3、24.2 ± 0.3、25.0 ± 0.3、26.1 ± 0.3、27.7 ± 0.3、28.2 ± 0.3、29.1 ± 0.3、29.7 ± 0.3、30.8 ± 0.3、31.5 ± 0.3、33.2 ± 0.3、34.1 ± 0.3、36.0 ± 0.3、37.5 ± 0.3、および39.0 ± 0.3の角度2θの値でピークを含む。

10

20

#### 【0045】

別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンは、図23に示すものと実質的に同一のX線粉末回折パターンを有する。

#### 【0046】

別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンは、約780 ± 5および1652 ± 5の波数でピークを含むラマンスペクトルを示す。別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンは、353 ± 5、533 ± 5、562 ± 5、600 ± 5、709 ± 5、907 ± 5、971 ± 5、1054 ± 5、1367 ± 5、1444 ± 5、1535 ± 5、および1708 ± 5の波数値でピークをさらに含むラマンスペクトルを示す。

30

#### 【0047】

別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンは、約10 / 分の走査速度で約167 ± 0.5にて始まる吸熱を含む示差走査熱量サーモグラムを示す。別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンは、約10 / 分の走査速度で約167 ± 0.5にて始まる単一吸熱を有する示差走査熱量サーモグラムを示す。

#### 【0048】

別の実施形態において、上記の結晶形リン酸ラミブジンは、同時熱分析によって約1.0%以下の融解前の重量減少を示す。

#### 【0049】

別の実施形態において、結晶形リン酸ラミブジンの作成方法であって、溶媒にラミブジンを溶解させて溶液を形成することと；溶液にリン酸を添加することと；溶液を高温に任意に加熱することとを含む方法を提供する。別の実施形態において、リン酸は、オルトリン酸を含む。別の実施形態において、本方法は、溶液を加熱後、溶液を冷却温度に冷却することをさらに含む。別の実施形態において、懸濁液を加熱し、懸濁液を冷却する本工程は、該加熱冷却工程を約6時間～約24時間繰り返すことを含む。

40

#### 【0050】

別の実施形態において、上記の結晶形ラミブジン塩のいずれかと、1つまたは複数の薬学的に許容される成分とを含む医薬組成物を提供する。

#### 【0051】

別の実施形態において、HIV感染の治療方法であって、上記の結晶形ラミブジン塩の

50

いずれかまたは上記の医薬組成物を治療上有効な量でそれを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 5 2 】

別の実施形態において、B型肝炎感染の治療方法であって、上記の結晶形ラミブジン塩のいずれかまたは上記の医薬組成物を治療上有効な量でそれを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 5 3 】

さらに別の実施形態において、レトロウイルス感染の治療方法であって、上記の結晶形ラミブジン塩のいずれかまたは上記の医薬組成物を治療上有効な量でそれを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

10

【 0 0 5 4 】

本発明のさらなる実施形態は、以下の説明および実施例から当業者に明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 5 】

【図 1】ラミブジン遊離塩基の化学構造である。

【図 2】ラミブジン遊離塩基のX線粉末回折パターンである。

【図 3】ラミブジン遊離塩基のラマンスペクトルである。

【図 4】ラミブジン遊離塩基のS T Aプロットである。

【図 5】ラミブジン遊離塩基のD S Cサーモグラムである。

20

【図 6】塩酸ラミブジン多形 I 型のX線粉末回折パターンである。

【図 7】塩酸ラミブジン多形 I 型のラマンスペクトルである。

【図 8】塩酸ラミブジン多形 I 型のS T Aプロットである。

【図 9】塩酸ラミブジン多形 I 型のD S Cサーモグラムである。

【図 10】塩酸ラミブジン多形 I 型のG V Sプロットである。

【図 11 A】(A)ラミブジン遊離塩基のNMRスペクトル、(B)重水素化ジメチルスルホキシド中の塩酸ラミブジン多形 I 型を示す。

【図 11 B】(A)ラミブジン遊離塩基のNMRスペクトル、(B)重水素化ジメチルスルホキシド中の塩酸ラミブジン多形 I 型を示す。

【図 12】塩酸ラミブジン多形 I I 型のX線粉末回折パターンである。

30

【図 13】塩酸ラミブジン多形 I I 型のS T Aプロットである。

【図 14】塩酸ラミブジン多形 I I 型のD S Cサーモグラムである。

【図 15】硫酸ラミブジン多形 I 型のX線粉末回折パターンである。

【図 16】硫酸ラミブジン多形 I 型のラマンスペクトルである。

【図 17】硫酸ラミブジン多形 I 型のS T Aプロットである。

【図 18】硫酸ラミブジン多形 I 型のD S Cサーモグラムである。

【図 19】硫酸ラミブジン多形 I I 型のX線粉末回折パターンである。

【図 20】硫酸ラミブジン多形 I I 型のラマンスペクトルである。

【図 21】硫酸ラミブジン多形 I I 型のS T Aプロットである。

【図 22】硫酸ラミブジン多形 I I 型のD S Cサーモグラムである。

40

【図 23】リン酸ラミブジン多形 I 型のX線粉末回折パターンである。

【図 24】リン酸ラミブジン多形 I 型のラマンスペクトルである。

【図 25】リン酸ラミブジン多形 I 型のS T Aプロットである。

【図 26】リン酸ラミブジン多形 I 型のD S Cサーモグラムである。

【図 27】大規模に生成した塩酸ラミブジン多形 I 型のX線粉末回折パターンである。

【図 28】大規模に生成した塩酸ラミブジン多形 I 型のS T Aプロットである。

【図 29】大規模に生成した塩酸ラミブジン多形 I 型のD S Cサーモグラムである。

【図 30】図 6 および図 27 のX線粉末回折パターンの重ね合わせである。

【図 31】図 5 および図 32 のD S Cサーモグラムの重ね合わせである。

【図 32】調製直後の塩酸ラミブジン多形 I I 型、16週間保存後の塩酸ラミブジン多形

50

II型、および塩酸ラミブジン多形II型のX線粉末回折パターンである。

【発明を実施するための形態】

【0056】

定義

本明細書中で具体的に定義されない用語には、当業者が本開示および文脈を考慮してこれらの用語に与えるであろう意味を付与するものとする。しかし、本出願中で使用する場合には、そうでないことを明記しない限り、以下の用語は指摘した意味を有する。

【0057】

「溶媒和物」なる用語は、結晶格子中に1つまたは複数の溶媒を含む化合物または化合物の混合物の結晶形のことを言う。

【0058】

「水和物」なる用語は、1つまたは複数の溶媒が水を含む溶媒和物のことを言う。

【0059】

「薬学的に許容される」なる用語は、獣医用途に、例えば、対象への投与を含む、医薬または薬剤に用いられ得る材料または方法のことを言う。

【0060】

「治療する」なる用語は、疾患または病態の実例、または、疾患または病態の症状を改善する、緩和する、軽減することを含む。

【0061】

「抗ウイルス剤」なる用語は、ウイルスにより引き起こされるかあるいはウイルスに関連する病態の治療に用いることができる物質または物質の混合物のことを言う。

【0062】

「投与する」なる用語は、経口、皮下、舌下、経粘膜、非経口、静脈内、動脈内、口腔、舌下、局所、腔内、直腸、眼内、耳内、経鼻、吸入、経皮などの任意の投与形態を含む。「投与する」は、1つまたは複数の結晶性ラミブジン塩などの特定の化合物を含む剤形の処方薬を処方または充填することも含み得る。「投与する」は、特定の化合物または化合物を含む剤形を伴う方法を行うための指示を提供することも含み得る。

【0063】

「治療効果的な量」なる用語は、疾患、疾病、または他の望ましくない病態を治療するために対象に投与する際に、その疾患、疾病、または病態に対して有益な効果を持つのに十分な、有効物質の量のことを意味する。治療効果的な量は、有効物質の化学的同一性および結晶形、疾患または病態およびその重症度、治療対象患者の年齢、体重、および他の関連特性に応じて変化する。所与の有効物質、例えば、特定の結晶形の治療上有効な量を決定することは、当業者の範囲内であり、一般に、通常の実験しか必要としない。

【0064】

本明細書で用いられる「実質的に同様」なる用語は、ピーク位置およびそれらの強度の両方において基準スペクトルに非常に似ているXRPDパターン、ラマン分光法などの解析スペクトルを意味する。

【0065】

「高結晶性」なる用語は、高い結晶化度を有する固体のことを言う。固体材料の分子秩序は、相状態を定義するものであり、単位格子の高秩序な分子格子配置は、結晶性固体を定義し、分子的に無秩序な固体は、非晶質、即ち、ガラスである。医薬固体において、結晶化処理により、いくつかの溶媒系または結晶化方法において、部分的に非晶質かつ部分的に結晶性である結晶性固体を生成することがしばしば観察される。結晶化度を正確に定量化することは難しいが、状況次第では達成することができる。結晶化度の程度についての定性的評価は、2つの試料間の相対比較により最もよく判断される。高結晶性固体を示すのによく見られる物理特性は、(i) X線粉末回折パターンにおける平らなベースラインと、(ii) XRPDパターンにおける強くシャープな多数の回折ピークとを含む。これに対し、非晶質固体では、比較的平坦である代わりに、そのベースラインに対するハロー（または、約10°から始まり、約30°または35°まで延び

10

20

30

40

50

ることが多いわづかなこぶ)として現れ、回折ピークが欠けていたり、あるいは、たった1本もしくは数本のピークがあるのみである。さらに、結晶性が低い試料には、より少ないピークの多少の広がりが見られ、かつ、こぶ、すなわち「ハロー」がベースラインに渡って含まれる。2つの試料についてどちらがより高結晶性であるかXRPD、ベースラインの視覚的評価(平坦対わづかなこぶ)、およびピーク強度によって比較する場合、ピーク数や広がりは全て、ある試料が高結晶性であるかまたは他方よりも高い結晶性であると結論できることを示すパラメータである。DSCにより、高結晶性固体は、低結晶性試料よりもシャープな溶融吸熱を示す。さらに、高結晶性試料の溶融エンタルピー(融解熱)は、低結晶性試料のものよりも大きくなる。いくつかの例において、高結晶性試料は、低結晶性試料と比べて溶融開始および/またはピーク温度が高いことを示す。動的蒸気吸着または重量蒸気吸着は、部分的に非晶質な含有量により際立った特徴を比較して示すことができる別の技術である。例えば、非晶質材料は、結晶性材料よりも吸湿性であることが多い。従って、高結晶性固体は、DVSまたはGVSによって、低結晶性試料よりも低い吸湿性を示し得る。医薬塩形態において不完全な結晶化度をもたらすさらなる原因は、親分子が完全に塩形態に変換されていない場合(例えば、塩酸ラミブジンに変換する際のラミブジン遊離塩基)である。塩形態に部分的にのみ変換される場合、相純度は減少し、この固体相の混合物により、材料が高結晶性固体に完全に変換されるのが阻害される場合がある。一般に、高結晶性固体は、非晶質材料または低結晶性材料よりも熱力学的に安定しているため、医薬用途に最も好ましい。高結晶化度の利点としては、薬剤物質および調剤された最終薬剤生成物の安定性が増していることだけでなく、加工性、粉末の取り扱い特性、および粉末の安定性に影響を与え得る吸湿性が減っていることが挙げられる。

10

20

#### 【0066】

結晶形は、X線粉末回折(XRPD)パターンによって決定された格子間面間隔によって特徴付けられる。XRPDパターンは、ピーク位置、すなわち回折角 $2\theta$ ( $2\theta$ -シート)で表わされた角度に対してピーク強度をプロットした図によって表わされる。1つまたは複数のピークの相対強度(Rel Int)は、例えば、百分率ベースで示される。

#### 【0067】

同一化合物の任意の所与の結晶形のXRPDピーク位置、相対強度、もしくはその両方の測定は、誤差の範囲内で変化し得る。従って、任意の $2\theta$ 値は、記号「 $\pm$ 」によって表わされる適切な許容誤差を含むことができる。例えば、「 $8.716 \pm 0.3$ 」の $2\theta$ 値は、約 $8.716 + 0.3$ 、すなわち約 $9.016 \sim 8.716 - 0.3$ 、すなわち約 $8.416$ の範囲のことを指す。試料調製技術、機器に適用される校正技術、人の操作変動、使用する特定機器の性質、および当業界で公知の他の要因に応じて、XRPDによる $2\theta$ 値の適切な許容誤差は、 $\pm$ 約 $0.5$ 、 $\pm$ 約 $0.4$ 、 $\pm$ 約 $0.3$ 、 $\pm$ 約 $0.2$ 、 $\pm$ 約 $0.1$ 、 $\pm$ 約 $0.05$ 、またはそれ以下であり得る。さらに、当業界で公知の一般的な試料調製技術(例えば、すり鉢とすりこぎによる試料倍散、試料回転など)を利用して、好ましい配向効果により任意の誤差を軽減するべきである。

30

#### 【0068】

結晶形は、ラマン分光法によって特徴付けられる。特定の結晶形のラマンスペクトルは、ピークのラマンシフトに対するピークのラマン強度のグラフによって表わされる。ラマンスペクトルにおけるピークは、吸収帯としても知られる。ピークの強度は、以下の略語で記述される: 強は「s t」、中は「m」、弱は「w」である。特定のラマンスペクトルの特性ピークは、特定の結晶形を他のものから区別するのに便利なピーク位置および相対強度に従って選択される。

40

#### 【0069】

種々の結晶形のラマンピークシフト測定は、誤差の範囲内で変化し得る。従って、逆波数( $\text{cm}^{-1}$ )で表わされるラマンピークシフトの任意の値は、記号「 $\pm$ 」によって表わされる適切な許容誤差を含むことができる。例えば、約「 $1310 \pm 10$ 」のラマンシフトは、約 $1310 + 10$ 、すなわち約 $1320$ から約 $1310 - 10$ 、すなわち約 $1300$ の範囲のことを指す。試料調製技術、機器に適用される校正技術、人の操作変動、使用

50

する特定機器の性質、および当業界で公知の他の要因に応じて、ラマンシフトの適切な許容誤差は、 $\pm$  約 12、 $\pm$  約 10、 $\pm$  約 8、 $\pm$  約 5、 $\pm$  約 3、 $\pm$  約 1、またはそれ以下であり得る。

#### 【0070】

結晶形は、示差走査熱量測定（頭字語「DSC」としても知られる）によって特徴付けられる。DSCサーモグラムは、熱流量対温度のプロットとして示され、同一プロット上でプラスマイナス両方の熱流量を示すことができる。DSCプロットは、1つまたは複数の吸熱、発熱、または両方を示すことができる。DSC発熱および吸熱の値は、摂氏（ $^{\circ}\text{C}$ ）で表わされ、これは、発熱または吸熱の開始温度を表わし、記号「 $\pm$ 」によって表わされる適切な許容誤差を含むことができる。例えば、「228.03  $\pm$  2.0」の値のDSC吸熱は、約228.03 + 2.0、すなわち約230.03 から約228.03 - 2.0、すなわち約226.03 の範囲のことを指す。試料調製技術、走査速度、機器に適用される校正技術、人の操作変動、使用する特定機器の性質、および当業界で公知の他の要因に応じて、DSC吸熱または発熱の開始温度およびピーク温度の適切な許容誤差は、約 $\pm$  5、約 $\pm$  4、約 $\pm$  3、約 $\pm$  2、約 $\pm$  2、約 $\pm$  0.5、約 $\pm$  0.2、約 $\pm$  0.1、またはそれ以下であり得る。いくつかの場合において、DSC吸熱は、溶融温度を表わし、DSC発熱は、凍結温度を表わすが、これはいつでも当てはまるわけではない。これらの変動を考慮して、DSC結果は、範囲としても報告される。

10

#### 【0071】

結晶形は、熱重量分析（TGA）としても知られる同時熱分析（STA）によって特徴付けられる。STAプロットは、重量パーセント、および/または、熱流量対温度のグラフである。重量増加または重量減少は、可逆でも不可逆でもよい。重量変化は、重量パーセント（wt%）としてもしばしば報告され、その値は、記号「 $\pm$ 」によって表わされる適切な許容誤差を含むことができる。例えば、約2.0  $\pm$  0.5%の重量変化は、約2 + 0.5%、すなわち2.5%から約2 - 0.05%、すなわち約1.5%の範囲のことを指す。試料調製技術、走査パラメータ、分析前もしくは分析中の試料の乾燥程度、走査速度、機器に適用される校正技術、人の操作変動、使用する特定機器の性質、および当業界で公知の他の要因に応じて、STAによる重量変化の適切な許容誤差は、約 $\pm$  2%、約 $\pm$  1%、約 $\pm$  0.75%、約 $\pm$  0.5%、約 $\pm$  0.25%、またはそれ以下であり得る。特に、STAは、特定の結晶形が溶媒和物であるか水和物であるか、その場合、溶媒和度または水和度を判断するのに有用である。溶媒和物中の溶媒または水和物中の水が加熱時に蒸発し、蒸発した水分に関連する質量損失の原因となるため、STAは有用である。従って、加熱時に少量の重量損失を示すSTAプロットは、溶媒和物でも水和物でもない塩と一致するが、著しい重量損失を示すSTAプロットは、溶媒和物または水和物と一致する。STAは、試料の質量損失に関連する分解も示す。

20

30

#### 【0072】

結晶形は、重量蒸気吸着（GVS）によって特徴付けられる。GVSプロットは、相対湿度に対する重量増加または重量減少のグラフである。全重量増加または全重量減少は、重量パーセント（wt%）としてもしばしば報告され、その値は、記号「 $\pm$ 」によって表わされる適切な許容誤差を含むことができる。例えば、約2.0  $\pm$  0.5%の重量変化は、約2 + 0.5%、すなわち2.5%から約2 - 0.05%、すなわち約1.5%の範囲のことを指す。試料調製技術、機器に適用される校正技術、人の操作変動、使用する特定機器の性質、および当業界で公知の他の要因に応じて、重量増加または重量減少の適切な許容誤差は、約 $\pm$  2%、約 $\pm$  1%、約 $\pm$  0.75%、約 $\pm$  0.5%、約 $\pm$  0.25%、またはそれ以下であり得る。特に、GVSは、湿気に晒す際に結晶形が変化するかどうか判断するのに有用である。

40

#### 【0073】

ラミブジン遊離塩基

ラミブジン遊離塩基は、表1で識別されたピークを持つ図2に示すXRPDパターンを有する。

50

【表 1 - 1】

表 1

N o .	2 $\theta$	R e l I n t [%]
1	10. 6955	1. 22
2	12. 1603	2. 77
3	13. 4039	2. 22
4	14. 2116	2. 6
5	14. 7486	2. 61
6	15. 8446	3. 51
7	16. 8384	1. 94
8	17. 4922	2. 93
9	18. 0152	0. 83
10	19. 6854	2. 16
11	20. 5592	100
12	20. 6602	65. 3
13	20. 8588	22. 02
14	21. 4673	49. 44
15	22. 6171	3. 51
16	23. 013	3. 71
17	23. 7761	7. 15

10

20

【表 1 - 2】

18	24. 455	9. 03
19	24. 8523	18. 13
20	24. 9531	36. 57
21	26. 5518	13. 95
22	27. 6616	4. 45
23	28. 87	3. 69
24	30. 7223	11. 86
25	31. 3238	13. 99
26	31. 4629	8. 64
27	31. 9985	4. 28
28	32. 5897	8. 03
29	33. 0918	8. 26
30	33. 993	6. 61
31	35. 0958	4. 96
32	37. 2104	8. 09
33	38. 4622	14. 47

30

【0074】

ラミブジン遊離塩基は、表 2 で識別されたピークを持つ図 3 に示すラマンスペクトルを有する。

40



【表 2】  
表 2

ピーク位置 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク強度
2 7 2	M
3 6 2	W
4 0 3	W
4 5 8	M
5 0 4	W
5 8 9	M
6 2 2	W
7 7 8	S t
7 9 3	S t
7 9 3	S t
9 8 1	M
1 0 2 8	W
1 1 9 9	M
1 2 4 0	S t
1 2 8 4	M
1 4 5 2	W
1 5 1 7	M
1 6 0 9	M

10

20

【0075】

ラミブジン遊離塩基は、図 4 に示す S T A プロットを有する。S T A プロットは、熔融温度までシャープな重量損失を示さず、水和されても溶媒和されてもいないラミブジン遊離塩基と一致する。

【0076】

ラミブジン遊離塩基は、 $\pm 5$ 、 $\text{約} \pm 4$ 、 $\text{約} \pm 3$ 、 $\text{約} \pm 2$ 、 $\text{約} \pm 2$ 、 $\text{約} \pm 0.5$ 、 $\text{約} \pm 0.2$ 、 $\text{約} \pm 0.1$ 、またはそれ以下の許容誤差を持つ 176 で単一のシャープな吸熱を含む D S C サーマグラムを有する。176 は、ラミブジン遊離塩基の融点に対応する。例えば、ラミブジン遊離塩基は、図 5 の D S C サーマグラムを有する。

30

塩酸ラミブジン多形 I 型

【0077】

第 1 の結晶形ラミブジン塩は、塩酸ラミブジン多形 I 型と呼ばれ、例えば、モノヒドロクロリドである。以下の特性データは、高結晶性固体である塩酸ラミブジン多形 I 型と一致する。

【0078】

塩酸ラミブジン多形 I 型は、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、および  $24.9 \pm 0.3$  (例えば、 $14.671 \pm 0.3$ 、 $22.685 \pm 0.3$ 、 $23.059 \pm 0.3$ 、および  $24.879 \pm 0.3$ ) の 2 値でピークを含む X R P D パターンを示す。塩酸ラミブジン多形 I 型は、 $28.0 \pm 0.3$  および  $31.1 \pm 0.3$  (例えば、 $28.033 \pm 0.3$  および  $31.128 \pm 0.3$ ) の 2 値でピークをさらに含み、 $31.8 \pm 0.3$  および  $32.2 \pm 0.3$  (例えば、 $31.255 \pm 0.3$  および  $32.226 \pm 0.3$ ) の 2 値でピークをさらに任意で含む X R P D パターンも示す。塩酸ラミブジン多形 I 型は、 $13.2 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$ 、 $17.6 \pm 0.3$ 、 $18.3 \pm 0.3$ 、 $18.5 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $23.7 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $31.1 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $31.4 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.2 \pm 0.3$ 、 $32.8 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $33.9 \pm 0.3$ 、 $34.8 \pm 0.3$ 、 $36.3 \pm 0.3$ 、および  $39.1 \pm 0.3$  から選択される 2 値で少なくとも 5 本のピーク、少なくとも 10 本のピーク、少なくと

40

50

も 20 本のピーク、または上記全ての 2 値でピークを含む XRPD パターンを示す。例えば、表 3 に示す 2 値で少なくとも 5 本のピーク、表 3 に示す 2 値で少なくとも 10 本のピーク、表 3 に示す 2 値で少なくとも 20 本のピーク、または表 3 に示す全ての 2 値でのピークは、表 3 の各 2 値の誤差が、 $\pm 0.3$ 、 $\pm 0.2$ 、または  $\pm 0.1$  の許容誤差を有するという理解の元であり、これは、特に、機器の校正精度と関連している。塩酸ラミブジン多形 I 型は、図 6 と実質的に同様な XRPD パターンを含み得る。

【表 3 - 1】

表 3

No	2 $\theta$	Rel Int [%]
1	13.1678	12.21
2	14.6711	66.95
3	14.7827	32.79
4	17.566	10.23
5	18.3108	17.45
6	18.4972	24.4
7	21.7483	17.3
8	22.6852	100
9	23.0592	82.67
10	23.7174	5.58
11	24.8792	85.49

10

20

【表 3 - 2】

12	27.4499	8.52
13	28.0329	45.76
14	30.3482	7.83
15	31.1278	42.07
16	31.2549	33.52
17	31.4333	23.22
18	31.8166	34.64
19	32.2259	24.59
20	32.826	8.89
21	33.1102	6.55
22	33.8932	15.07
23	34.8015	17.88
24	36.3333	29.3
25	39.0705	9.4

30

40

【0079】

塩酸ラミブジン多形 I 型は、 $781 \pm 5$  および  $1671 \pm 5$  の波数値でラマンシフトを有するピークを含むラマンスペクトルを示す。塩酸ラミブジン多形 I 型は、 $285 \pm 5$ 、 $376 \pm 5$ 、 $501 \pm 5$ 、 $550 \pm 5$ 、 $604 \pm 5$ 、 $660 \pm 5$ 、 $708 \pm 5$ 、 $995 \pm 5$ 、 $1133 \pm 5$ 、 $1174 \pm 5$ 、 $1360 \pm 5$ 、 $1425 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、および  $1611 \pm 5$  の波数値でラマンシフトを有するピークを含むラマンスペクトル、例えば、表 4 に示すピークを含むラマンスペクトル、または図 7 と実質的に同様なラマンスペクトルも示す。 $1268 \pm 5$  で顕著なピークは、残留溶媒レベルによる可能性がある。

【表 4】

表 4

ピーク位置 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク強度
2 8 5	w
3 7 6	w
5 0 1	w
5 5 0	w
6 0 4	w
6 6 0	w
7 0 8	w
7 8 1	s t
9 9 5	w
1 1 3 3	w
1 1 7 4	w
1 2 6 8	s
1 3 6 0	m
1 4 2 5	m
1 5 3 5	m
1 6 1 1	w
1 6 7 1	m

10

20

## 【 0 0 8 0 】

塩酸ラミブジン多形 I 型は、約 2 . 5 % 以下、約 2 . 0 % 以下、約 1 . 5 % 以下、または約 1 . 0 % 以下、例えば、約 1 . 0 5 % などの非常に少量の重量損失を示す S T A を有する。例えば、塩酸ラミブジン多形 I 型は、図 8 と実質的に同様な S T A プロットを有する。この結果は、水和されても溶媒和されてもいない塩酸ラミブジン多形 I 型と一致する。

## 【 0 0 8 1 】

塩酸ラミブジン多形 I 型は、約  $\pm 5$  、約  $\pm 4$  、約  $\pm 3$  、約  $\pm 2$  、約  $\pm 2$  、約  $\pm 0.5$  、約  $\pm 0.2$  、約  $\pm 0.1$  、またはそれ以下の各温度（終点を含む）の許容誤差を持つ約 1 9 7 . 8 ~ 約 2 0 0 . 6 、例えば、約 1 9 7 . 8 または約 2 0 0 . 6 で始まる吸熱を含む D S C サーモグラムを有する。約 1 9 7 . 8 ~ 約 2 0 0 . 6 、例えば、約 1 9 7 . 8 または約 2 0 0 . 6 は、塩酸ラミブジン多形 I 型の溶融温度に対応する。例えば、塩酸ラミブジン多形 I 型は、図 9 と実質的に同様な D S C サーモグラムを有する。

30

## 【 0 0 8 2 】

塩酸ラミブジン多形 I 型は、約 1 % 以下、約 0 . 5 % 以下、または約 0 . 2 % 以下の可逆的な重量増加を伴う G V S を有し、これは、塩酸ラミブジン多形 I 型の結晶形を高い湿気に晒しても変化がないという考えと一致する。例えば、塩酸ラミブジン多形 I 型は、図 1 0 と実質的に同様な G V S プロットを有する。この低レベルの吸湿性は、製品安定性、製造および試験中の取り扱い易さなどの医薬特性に特に有利である。

40

## 【 0 0 8 3 】

図 1 1 は、塩酸ラミブジン多形 I 型（スペクトル A）の重水素化ジメチルスルホキシド（DMSO）中での核磁気共鳴（NMR）スペクトルと、ラミブジン遊離塩基（スペクトル B）の重水素化 DMSO 中でのものとの比較である。2 つのスペクトルは、塩酸ラミブジン多形 I 型の重水素化 DMSO 溶液中に H C l が存在することによる若干の差異はあるが、同様である。すなわち、塩酸ラミブジン多形 I 型の NMR スペクトルにおける 9 . 7 および 8 . 7 p p m での共鳴（窒素に結合した水素原子に対応する）は、ラミブジン遊離塩基の NMR スペクトルにおける対応共鳴（7 . 1 ~ 7 . 2 p p m で現れる）よりも高い p p m にシフトしている。この観察は、塩酸ラミブジン多形 I 型の NMR スペクトルを得るために用いた DMSO 溶液中に H C l が存在することと一致する。さらに、ラミブジン

50

遊離塩基のNMRスペクトルにおける6.2 ppmでの共鳴(ヒドロキシルプロトンに対応する)は、塩酸ラミブジン多形I型のNMRスペクトルには現れない。この観察は、塩酸ラミブジン多形I型のNMRスペクトルを得るために用いたDMSO溶液中でヒドロキシルプロトンが塩酸プロトンと交換されていることと一致する。

#### 【0084】

塩酸ラミブジン多形I型は、種々の方法で生成することができ、例えば、ラミブジン遊離塩基は、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、イソプロパノール、水とイソプロパノールとの混合物(例えば、イソプロパノール：水が90：10の混合物)、メタノール、および水とメタノールとの混合物(例えば、メタノール：水が1：1の混合物)などの非溶媒中に懸濁させる。水性塩酸またはHClガスなどの塩酸を懸濁液に添加する。必要に応じて、混合、超音波処理、および倍散の1つまたは複数によって懸濁液を処理するが、特に指定されない限り必要ではない。得られた懸濁液を温度サイクルで加熱冷却する。ここで、懸濁液を、第1の期間、例えば、約1時間～約8時間、約2時間～約6時間、約3時間～約5時間、または約4時間にわたって高温、例えば、約30～約60、約30～約50、または約40に加熱し、その高温に保持する。第1の期間後、第2の期間、例えば、約1時間～約8時間、約2時間～約6時間、約3時間～約5時間、または約4時間にわたって温度を周囲温度に下げる。適切な期間、例えば、一晚、または約6時間～約24時間、または約10時間～約22時間、または約12時間～約20時間、または約14時間、または約16時間、または約18時間にわたって温度サイクルを繰り返す。重要なのは、加熱および温度サイクルは、特に指定されない限り必要ではない。温度サイクル中に懸濁液を攪拌してもよいが、特に指定されない限り必要ではない。その後、固体を液体から分離する任意の公知の手段、例えば、ろ過および遠心分離の1つまたは複数によって塩酸ラミブジン多形I型を単離し、非溶媒(上述の非溶媒の1つ、例えば、懸濁液の形成に用いたのと同じ非溶媒)で洗浄し、乾燥させる。乾燥としては、デシケーター内で乾燥、真空オーブン内で乾燥、窒素環境下で乾燥、乾燥空気環境下で乾燥、および真空下で乾燥の1つまたは複数が挙げられ、周囲温度または高温(例えば、上述の高温)のいずれかで達成される。

塩酸ラミブジン多形II型

#### 【0085】

第2の結晶形ラミブジン塩は、塩酸ラミブジン多形II型と呼ばれ、例えば、モノヒドロクロリドである。以下の特性データは、高結晶性固体である塩酸ラミブジン多形II型と一致する。

#### 【0086】

塩酸ラミブジン多形II型は、 $13.8 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、および $31.1 \pm 0.3$ (例えば、 $13.790$ 、 $13.976$ 、および $31.115$ )の2値でピークを含むXRPDパターンを示す。塩酸ラミブジン多形II型は、 $22.6 \pm 0.3$ および $28.1 \pm 0.3$ (例えば、 $22.617$ および $28.080$ )の2値でピークをさらに含み、 $33.9 \pm 0.3$ 、および $36.5 \pm 0.3$ (例えば、 $33.851$ および $36.459$ )の2値でピークをさらに任意で含むXRPDパターンも示す。塩酸ラミブジン多形II型は、 $12.8 \pm 0.3$ 、 $13.8 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $16.5 \pm 0.3$ 、 $17.5 \pm 0.3$ 、 $18.3 \pm 0.3$ 、 $21.8 \pm 0.3$ 、 $22.6 \pm 0.3$ 、 $23.0 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.3 \pm 0.3$ 、 $24.8 \pm 0.3$ 、 $26.1 \pm 0.3$ 、 $26.6 \pm 0.3$ 、 $28.1 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $31.1 \pm 0.3$ 、 $32.3 \pm 0.3$ 、 $33.9 \pm 0.3$ 、 $36.3 \pm 0.3$ 、 $36.5 \pm 0.3$ 、 $38.4 \pm 0.3$ 、および $39.1 \pm 0.3$ から選択される2値で少なくとも5本のピーク、少なくとも10本のピーク、少なくとも20本のピーク、または上記全ての2値でピークを含むXRPDパターンを示す。例えば、表5に示す2値で少なくとも5本のピーク、表5に示す2値で少なくとも10本のピーク、表5に示す2値で少なくとも20本のピーク、または表5に示す全ての2値でのピークは、表5の各2値の誤差が、 $\pm 0.3$ 、 $\pm 0.2$ 、または $\pm 0.1$ の許容誤差を

有するという理解の元であり、これは、特に、機器の校正精度と関連している。塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、図１２と実質的に同様なXRPDパターンを含み得る。

【表５】

表５

N o	2 θ	R e l I n t [%]
1	12.8088	8.22
2	13.7901	10.62
3	13.9761	8.81
4	14.5498	12.41
5	14.7058	11.47
6	16.5139	7
7	17.5318	5.24
8	18.3092	24.07
9	21.7434	9.47
10	22.6166	47.23
11	22.9506	34.08
12	23.1303	21.3
13	24.2984	7.42
14	24.7919	53
15	26.0669	5.69
16	26.5905	6.54
17	28.0802	43.97
18	30.2751	10.25
19	31.1147	100
20	32.2694	7.41
21	33.8506	36.49
22	36.2751	16.4
23	36.4588	25.96
24	38.3995	3.23
25	39.0613	6.82

10

20

30

40

50

【0087】

塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、約２．５％以下、約２．０％以下、約１．５％以下、または約１．０％以下、例えば、約１．０％などの非常に少量の重量損失を示すＳＴＡを有する。例えば、塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、図１３と実質的に同様なＳＴＡプロットを有する。この結果は、水和されても溶媒和されてもいない塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型と一致する。

【0088】

塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、約±５、約±４、約±３、約±２、約±２、約±０．５、約±０．２、約±０．１、またはそれ以下の許容誤差を持つ約２０３．３で始まる吸熱を含むＤＳＣサーモグラムを有する。約２０３．３は、塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型の溶融温度に対応する。例えば、塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、図１４と実質的に同様なＤＳＣサーモグラフを有する。

【0089】

塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、種々の方法で生成することができ、例えば、ラミブジン遊離塩基は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフランと水との混合物（例えば、約７０％のテトラヒドロフランと約３０％の水との混合物）、メタノール、水、およびメタノールと水との混合物（例えば、約１０％のメタノールと約９０％の水との混合物）などの溶媒中に溶解させる。溶媒を十分に加熱し、全てもしくは実質的に全てのラミブジン遊離塩基を溶解させるが、特に指定されない限り必要ではない。水性塩酸またはＨＣｌガスなどの塩酸をラミブジン溶液に添加する。必要に応じて、混合、超音波処理、および倍散の１つまたは複数によってラミブジン溶液を処理するが、特に指定されない限り必要ではない

。針状の塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型の結晶は、自然に形成してもよいし、あるいは、一部の溶媒を蒸発させた後、例えば、溶媒にアルゴンまたは窒素などの不活性ガスを吹きつけることで形成してもよい。固体を液体から分離する公知の方法、例えば、ろ過および遠心分離の１つまたは複数によって塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型を単離し、少量の１つまたは複数の上述の非溶媒で洗浄し、乾燥させる。乾燥としては、デシケーター内で乾燥、真空オーブン内で乾燥、窒素環境下で乾燥、乾燥空気環境下で乾燥、および真空下で乾燥の１つまたは複数が挙げられ、周囲温度または高温（例えば、塩酸ラミブジン多形ⅠⅠ型を参照して上述した高温）のいずれかで達成される。

硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型

【００９０】

第３の結晶形ラミブジン塩は、硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型と呼ばれ、例えば、ヘミ硫酸塩、モノ硫酸塩、二硫酸塩など、特に、モノ硫酸塩である。以下の特性データは、高結晶性固体である硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型と一致する。

【００９１】

硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、および $24.1 \pm 0.3$ （例えば、 $20.172 \pm 0.3$ 、 $21.654 \pm 0.3$ 、および $24.074 \pm 0.3$ ）の $2\theta$ 値でピークを含むXRPDパターンを示す。硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、 $16.0 \pm 0.3$ および $19.0 \pm 0.3$ （例えば、 $15.970 \pm 0.3$ および $18.959 \pm 0.3$ ）の $2\theta$ 値でピークをさらに含み、 $27.0 \pm 0.3$ および $30.8 \pm 0.3$ （例えば、 $27.005 \pm 0.3$ および $30.815 \pm 0.3$ ）の $2\theta$ 値でピークをさらに任意で含むXRPDパターンも示す。硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.4 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.6 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $27.9 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および $38.0 \pm 0.3$ から選択される $2\theta$ 値で少なくとも５本のピーク、少なくとも１０本のピーク、少なくとも２０本のピーク、または上記全ての $2\theta$ 値でピークを含むXRPDパターンを示す。例えば、表７に示す $2\theta$ 値で少なくとも５本のピーク、表７に示す $2\theta$ 値で少なくとも１０本のピーク、表７に示す $2\theta$ 値で少なくとも２０本のピーク、または表７に示す全ての $2\theta$ 値でのピークは、表７の各 $2\theta$ 値の誤差が、 $\pm 0.3$ 、 $\pm 0.2$ 、または $\pm 0.1$ の許容誤差を有するという理解の元であり、これは、特に、機器の校正精度と関連している。硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、図１５と実質的に同様なXRPDパターンを含み得る。

【表７－１】

表７

No.	$2\theta$	Rel Int [%]
1	9.7641	4.36
2	10.3182	18.16
3	13.994	17.01
4	14.491	5.41

10

20

30

40

【表 7 - 2】

5	1 4 . 7 1 8 1	1 2 . 4 3
6	1 5 . 3 6 7 7	9 . 0 1
7	1 5 . 9 6 9 7	5 8 . 1 3
8	1 6 . 3 5 2 5	6 . 0 3
9	1 7 . 0 1 4 7	1 5 . 1 7
1 0	1 8 . 9 5 9 3	3 7 . 7 5
1 1	1 9 . 6 1 3 3	1 3 . 1 1
1 2	2 0 . 1 7 1 6	1 0 0
1 3	2 0 . 7 3 2 1	2 0 . 3 6
1 4	2 1 . 3 8 5 6	1 2 . 1
1 5	2 1 . 6 5 3 6	5 2 . 9 3
1 6	2 2 . 5 0 4	1 5 . 4 5
1 7	2 3 . 0 5 5 9	1 9 . 8 9
1 8	2 4 . 0 7 4 1	7 8 . 0 8
1 9	2 4 . 5 7 0 1	7 . 4 7
2 0	2 4 . 8 8 8 9	2 7 . 9 9
2 1	2 6 . 4 1 5 6	1 8 . 5 9
2 2	2 7 . 0 0 4 6	2 2 . 4 3
2 3	2 7 . 4 3 9 9	2 1 . 0 4
2 4	2 7 . 9 3 3 4	8 . 9 9
2 5	2 8 . 2 4 8 6	1 8 . 1 5
2 6	2 9 . 4 6 3 6	1 1 . 6 7
2 7	3 0 . 0 2 7 5	1 9 . 2 2
2 8	3 0 . 3 3 5 2	2 0 . 2 4
2 9	3 0 . 8 1 5 3	2 4 . 7 1
3 0	3 1 . 7 7 4 5	5 . 6 8
3 1	3 2 . 1 4 7 4	9 . 9 5
3 2	3 2 . 5 9 3 8	1 9 . 3 5
3 3	3 3 . 7 7 9 1	1 5 . 9
3 4	3 5 . 0 3 1 3	9 . 6 5
3 5	3 5 . 6 0 3 2	8 . 3 3
3 6	3 6 . 3 8 3 9	9 . 0 7
3 7	3 7 . 5 6 3 3	6 . 6 6
3 8	3 8 . 0 4 5 2	6 . 5 9

10

20

30

40

## 【 0 0 9 2 】

硫酸ラミブジン多形 I 型は、 $700 \pm 5$  および  $977 \pm 5$  の波数値でラマンシフトを有するピークを含むラマンスペクトルを示す。硫酸ラミブジン多形 I 型は、 $273 \pm 5$ 、 $410 \pm 5$ 、 $571 \pm 5$ 、 $601 \pm 5$ 、 $662 \pm 5$ 、 $1048 \pm 5$ 、 $1136 \pm 5$ 、 $1319 \pm 5$ 、 $1369 \pm 5$ 、 $1436 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、 $1655 \pm 5$ 、および  $1715 \pm 5$  の波数値でラマンシフトを有するピークを含むラマンスペクトル、例えば、表 8 に示すピークを含むラマンスペクトル、または図 16 と実質的に同様なラマンスペクトルも示す。  $1244 \pm 5$  で顕著なピークは、残留溶媒レベルによる可能性がある。

【表 8】

表 8

ピーク位置 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク強度
2 7 3	w
4 1 0	m
5 7 1	w
6 0 1	w
6 6 2	m
7 0 0	s t
9 7 7	s t
1 0 4 8	w
1 1 3 6	w
1 2 4 4	s t
1 3 1 9	w
1 3 6 9	w
1 4 3 6	m
1 5 3 5	m
1 6 5 5	m
1 7 1 5	m

10

## 【0093】

20

硫酸ラミブジン多形 I 型は、約 2.5 % 以下、約 2.0 % 以下、約 1.5 % 以下、約 1.0 %、約 0.5 %、またはそれ以下、例えば、検出不能な重量損失などの非常に少量の重量損失を示す S T A を有する。例えば、硫酸ラミブジン多形 I 型は、図 17 と実質的に同様な S T A プロットを有する。この結果は、水和されても溶媒和されてもいない硫酸ラミブジン多形 I 型と一致する。

## 【0094】

硫酸ラミブジン多形 I 型は、約  $\pm 5$  、約  $\pm 4$  、約  $\pm 3$  、約  $\pm 2$  、約  $\pm 1$  、約  $\pm 0.5$  、約  $\pm 0.2$  、約  $\pm 0.1$  、またはそれ以下の許容誤差を持つ約 207.2 で始まる吸熱を有する D S C サーモグラムを有する。約 207.2 は、硫酸ラミブジン多形 I 型の溶融温度に対応する。例えば、硫酸ラミブジン多形 I 型は、図 18 と実質的に同様な D S C サーモグラムを有する。

30

## 【0095】

硫酸ラミブジン多形 I 型は、種々の方法で生成することができ、例えば、ラミブジンは、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフランと水との混合物（例えば、約 70 % のテトラヒドロフランと約 30 % の水との混合物）、メタノール、水、およびメタノールと水との混合物（例えば、約 10 % のメタノールと約 90 % の水との混合物）などの溶媒中に溶解させる。溶媒を十分に加熱し、全てもしくは実質的に全てのラミブジンを溶解させる。水性硫酸などの硫酸を溶液に添加する。必要に応じて、混合、超音波処理、および倍散の 1 つまたは複数によって溶液を処理するが、特に指定されない限り必要ではない。結晶は、自然に沈殿させてもよいし、あるいは、一部の溶媒を蒸発させる際に、例えば、溶媒にアルゴンまたは窒素などの不活性ガスを吹きつけることで沈殿させてもよい。あるいは、結晶の体積が大きすぎる場合、追加の溶媒、例えば、1 つまたは複数の上述の溶媒を添加してもよい。得られた懸濁液を温度サイクルで加熱冷却する。ここで、懸濁液を、第 1 の期間、例えば、約 1 時間～約 8 時間、約 2 時間～約 6 時間、約 3 時間～約 5 時間、または約 4 時間にわたって高温、例えば、約 30 ～約 60 、約 30 ～約 50 、または約 40 に加熱し、その高温に保持する。第 1 の期間後、第 2 の期間、例えば、約 1 時間～約 8 時間、約 2 時間～約 6 時間、約 3 時間～約 5 時間、または約 4 時間にわたって温度を周囲温度に下げる。適切な期間、例えば、一晚、または約 6 時間～約 24 時間、または約 10 時間～約 22 時間、または約 12 時間～約 20 時間、または約 14 時間、または約 16 時間、または約 18 時間にわたって温度サイクルを繰り返す。重要なのは、加熱および温

40

50



度サイクルは、特に指定されない限り必要ではない。温度サイクル中に混合物を攪拌してもよいが、特に指定されない限り必要ではない。その後、固体を液体から分離する公知の手段、例えば、ろ過および遠心分離の1つまたは複数によって硫酸ラミブジン多形Ⅰ型を単離し、溶媒（上述の溶媒の1つ、例えば、懸濁液の形成に用いたのと同じ溶媒）で洗浄し、乾燥させる。乾燥としては、デシケーター内で乾燥、真空オーブン内で乾燥、窒素環境下で乾燥、乾燥空気環境下で乾燥、および真空下で乾燥の1つまたは複数が挙げられ、周囲温度または高温（例えば、上述の高温）のいずれかで達成される。

硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型

【0096】

第4の結晶形ラミブジン塩は、硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型であり、例えば、ヘミ硫酸塩、モノ硫酸塩、二硫酸塩など、特に、ヘミ硫酸塩である。以下の特性データは、高結晶性固体である硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型と一致する。

【0097】

硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、 $15.9 \pm 0.3$ 、 $20.1 \pm 0.3$ 、および $24.8 \pm 0.3$ （例えば、 $15.931 \pm 0.3$ 、 $20.113 \pm 0.3$ 、および $24.829 \pm 0.3$ ）の2値でピークを含むXRPDパターンを示す。硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、 $24.1 \pm 0.3$ および $26.4 \pm 0.3$ （例えば、 $24.057 \pm 0.3$ および $26.409 \pm 0.3$ ）の2値でピークをさらに含み、 $20.6 \pm 0.3$ および $21.6 \pm 0.3$ （例えば、 $20.617 \pm 0.3$ および $21.635 \pm 0.3$ ）の2値でピークをさらに任意で含むXRPDパターンも示す。硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $12.1 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $15.9 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $17.4 \pm 0.3$ 、 $18.7 \pm 0.3$ 、 $18.9 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.1 \pm 0.3$ 、 $20.5 \pm 0.3$ 、 $20.6 \pm 0.3$ 、 $21.3 \pm 0.3$ 、 $21.6 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.0 \pm 0.3$ 、 $23.6 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.8 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $26.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $34.0 \pm 0.3$ 、 $35.1 \pm 0.3$ 、 $35.5 \pm 0.3$ 、 $37.2 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および $38.4 \pm 0.3$ から選択される2値で少なくとも5本のピーク、少なくとも10本のピーク、少なくとも20本のピーク、または上記全ての2値でピークを含むXRPDパターンを示す。例えば、表9に示す2値で少なくとも5本のピーク、表9に示す2値で少なくとも10本のピーク、表9に示す2値で少なくとも20本のピーク、または表9に示す全ての2値でのピークは、表9の各2値の誤差が、 $\pm 0.3$ 、 $\pm 0.2$ 、または $\pm 0.1$ の許容誤差を有するという理解の元であり、これは、特に、機器の校正精度と関連している。硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、図19と実質的に同様なXRPDパターンを含み得る。

10

20

30

【表 9】

表 9

N o .	2 $\theta$	R e l I n t [%]
1	10. 2509	6. 2
2	12. 061	3. 85
3	13. 2922	4. 3
4	13. 9648	9. 62
5	14. 7338	10. 35
6	15. 3556	5. 36
7	15. 9312	35. 62
8	16. 9809	10. 09
9	17. 4249	4. 54
10	18. 7064	8. 08
11	18. 9291	22. 05
12	19. 5603	9. 65
13	20. 1127	35. 92
14	20. 4881	100
15	20. 6166	24. 57
16	21. 3006	22. 85
17	21. 6351	29. 91
18	22. 4773	6. 9
19	23. 0338	10. 2
20	23. 6371	8. 47
21	24. 0567	24. 91
22	24. 8287	53. 05
23	26. 4085	25. 89
24	26. 9218	10. 72
25	27. 4342	13. 78
26	28. 1949	9. 43
27	29. 465	5. 74
28	30. 0254	9. 35
29	30. 3333	10. 71
30	30. 7673	14. 91
31	31. 326	8. 5
32	32. 5826	13. 34
33	33. 0562	13. 84
34	33. 9514	20. 69
35	35. 0565	11. 47
36	35. 5214	7. 08
37	37. 1734	4. 39
38	37. 5836	7. 91
39	38. 3945	6. 59

10

20

30

40

50

## 【0098】

硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、 $977 \pm 5$  および  $1656 \pm 5$  の波数値でラマンシフトを有するピークを含むラマンスペクトルを示す。硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、 $273 \pm 5$ 、 $410 \pm 5$ 、 $571 \pm 5$ 、 $601 \pm 5$ 、 $622 \pm 5$ 、 $1048 \pm 5$ 、 $1136 \pm 5$ 、 $1319 \pm 5$ 、 $1369 \pm 5$ 、 $1436 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、および  $1715 \pm 5$  の波数値でラマンシフトを有するピークを含むラマンスペクトル、例えば、表 10 に示すピークを含むラマンスペクトル、または図 20 と実質的に同様なラマンスペクトルも示す。12

44 ± 5 で顕著なピークは、残留溶媒レベルによる可能性がある。

【表 10】

表 10

ピーク位置 (cm <sup>-1</sup> )	ピーク強度
273	w
410	m
571	w
601	w
662	m
977	s t
1048	w
1136	w
1244	s t
1319	m
1369	w
1436	m
1535	m
1656	s t
1715	m

10

【0099】

20

硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、約2.5%以下、約2.0%以下、約1.5%以下、約1.0%、約0.5%、またはそれ以下、例えば、検出不能な重量損失などの非常に少量の重量損失を示すSTAを有する。例えば、硫酸ラミブジン多形Ⅰ型は、図21と実質的に同様なSTAプロットを有する。この結果は、水和されても溶媒和されてもいない硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型と一致する。

【0100】

硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、約±5℃、約±4℃、約±3℃、約±2℃、約±2℃、約±0.5℃、約±0.2℃、約±0.1℃、またはそれ以下の許容誤差を持つ約166.3℃で始まる吸熱を含むDSCサーモグラムを有する。約166.3℃は、硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型の溶融温度に対応する。例えば、硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、図22と実質的に同様なDSCサーモグラムを有する。

30

【0101】

硫酸ラミブジン多形ⅠⅠ型は、種々の方法で生成することができ、例えば、ラミブジン遊離塩基は、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、イソプロパノール、水とイソプロパノールとの混合物（例えば、イソプロパノール：水の90：10混合物）、メタノール、および水とメタノールとの混合物（例えば、メタノール：水が1：1の混合物）などの非溶媒中に懸濁させる。水性硫酸などの硫酸を懸濁液に添加する。必要に応じて、混合、超音波処理、および倍散の1つまたは複数によって懸濁液を処理するが、特に指定されない限り必要ではない。得られた懸濁液を温度サイクルで加熱冷却する。ここで、懸濁液を、第1の期間、例えば、約1時間～約8時間、約2時間～約6時間、約3時間～約5時間、または約4時間にわたって高温、例えば、約30℃～約60℃、約30℃～約50℃、または約40℃に加熱し、その高温に保持する。第1の期間後、第2の期間、例えば、約1時間～約8時間、約2時間～約6時間、約3時間～約5時間、または約4時間にわたって温度を周囲温度に下げる。適切な期間、例えば、一晚、または約6時間～約24時間、または約10時間～約22時間、または約12時間～約20時間、または約14時間、または約16時間、または約18時間にわたって温度サイクルを繰り返す。重要なのは、加熱および温度サイクルは、特に指定されない限り必要ではない。温度サイクル中に混合物を攪拌してもよいが、特に指定されない限り必要ではない。その後、固体を液体から分離する任意の公知の方法、例えば、ろ過および遠心分離の1つまたは複数によって硫酸ラミブジン多形Ⅰ型を単離し、溶媒（上述の溶媒の1つ、例えば、懸濁液の形成に用いたの

40

50

と同じ溶媒)で洗浄し、乾燥させる。乾燥としては、デシケーター内で乾燥、真空オーブン内で乾燥、窒素環境下で乾燥、乾燥空気環境下で乾燥、および真空下で乾燥の1つまたは複数が挙げられ、周囲温度または高温(例えば、上述の高温)のいずれかで達成される。

#### リン酸ラミブジン多形Ⅰ型

##### 【0102】

第5の結晶形ラミブジン塩は、リン酸ラミブジン多形Ⅰ型であり、例えば、ヘミリン酸塩、モノリン酸塩、二リン酸塩など、特に、モノリン酸塩である。以下の特性データは、高結晶性固体であるリン酸ラミブジン多形Ⅰ型と一致する。

##### 【0103】

リン酸ラミブジン多形Ⅰ型は、 $15.3 \pm 0.3$ 、 $25.0 \pm 0.3$ 、および $26.1 \pm 0.3$ (例えば、 $15.345 \pm 0.3$ 、 $25.019 \pm 0.3$ 、および $26.119 \pm 0.3$ )の2値でピークを含むXRPDパターンを示す。リン酸ラミブジン多形Ⅰ型は、 $29.1 \pm 0.3$ および $37.5 \pm 0.3$ (例えば、 $29.118 \pm 0.3$ および $37.456 \pm 0.3$ )の2値でピークをさらに含むXRPDパターンも示す。リン酸ラミブジン多形Ⅰ型は、 $7.1 \pm 0.3$ 、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.3 \pm 0.3$ 、 $16.7 \pm 0.3$ 、 $17.2 \pm 0.3$ 、 $17.7 \pm 0.3$ 、 $18.8 \pm 0.3$ 、 $20.4 \pm 0.3$ 、 $21.9 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.2 \pm 0.3$ 、 $25.0 \pm 0.3$ 、 $26.1 \pm 0.3$ 、 $27.7 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.1 \pm 0.3$ 、 $29.7 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.5 \pm 0.3$ 、 $33.2 \pm 0.3$ 、 $34.1 \pm 0.3$ 、 $36.0 \pm 0.3$ 、 $37.5 \pm 0.3$ 、および $39.0 \pm 0.3$ から選択される2値で少なくとも5本のピーク、少なくとも10本のピーク、少なくとも20本のピーク、または上記全ての2値でピークを含むXRPDパターンを示す。例えば、表11に示す2値で少なくとも5本のピーク、表11に示す2値で少なくとも10本のピーク、表11に示す2値で少なくとも20本のピーク、または表11に示す全ての2値でのピークは、表11の各2値の誤差が、 $\pm 0.3$ 、 $\pm 0.2$ 、または $\pm 0.1$ の許容誤差を有するという理解の元であり、これは、特に、機器の校正精度と関連している。リン酸ラミブジン多形Ⅰ型は、図23と実質的に同様なXRPDパターンを含み得る。

##### 【表11-1】

表11

No.	$2\theta$	Rel Int [%]
1	7.1098	16.74
2	9.847	5.28
3	13.2689	21.87
4	14.6589	11.07
5	15.3447	32.64
6	16.672	6.83
7	17.2202	21.85

【表 1 1 - 2】

8	1 7 . 7 0 8 8	2 3 . 9 4
9	1 8 . 7 5 9 8	6 . 2 9
1 0	2 0 . 4 4 4	1 1 . 5 3
1 1	2 1 . 9 4 4 3	1 0 0
1 2	2 2 . 5 2 2 6	2 5 . 3 9
1 3	2 3 . 1 2 6 8	4 4 . 4 3
1 4	2 4 . 2 1 7 2	2 7 . 1 9
1 5	2 5 . 0 1 8 6	8 0 . 5
1 6	2 6 . 1 1 9	4 8 . 8 2
1 7	2 7 . 7 1 5 7	1 2 . 8 5
1 8	2 8 . 2 0 3 3	1 8 . 4 2
1 9	2 9 . 1 1 8 1	2 8 . 4 3
2 0	2 9 . 7 1 4 6	2 0 . 9 4
2 1	3 0 . 8 1 7 7	1 6 . 2
2 2	3 1 . 4 5 0 4	1 3 . 6 5
2 3	3 3 . 1 9 1 3	7 . 0 4
2 4	3 4 . 1 4 1 1	8 . 7 9
2 5	3 5 . 9 6 7 3	1 2 . 4 7
2 6	3 7 . 4 5 5 9	2 5 . 4 9
2 7	3 8 . 9 6 7 4	5 . 8 6

10

20

## 【 0 1 0 4 】

リン酸ラミブジン多形Ⅰ型は、 $780 \pm 5$  および  $1652 \pm 5$  の波数値でラマンシフトを有するピークを含むラマンスペクトルを示す。リン酸ラミブジン多形Ⅰ型は、 $353 \pm 5$ 、 $533 \pm 5$ 、 $562 \pm 5$ 、 $600 \pm 5$ 、 $709 \pm 5$ 、 $907 \pm 5$ 、 $971 \pm 5$ 、 $1054 \pm 5$ 、 $1367 \pm 5$ 、 $1444 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、および  $1708 \pm 5$  の波数値でラマンシフトを有するピークを含むラマンスペクトル、例えば、表 1 2 に示すピークを含むラマンスペクトル、または図 2 4 と実質的に同様なラマンスペクトルも示す。 $1247 \pm 5$  で顕著なピークは、残留溶媒レベルによる可能性がある。

【表 1 2】

30

表 1 2

ピーク位置 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク強度
3 5 3	m
5 3 3	W
5 6 2	m
6 0 0	w
7 0 9	w
7 8 0	s t
9 0 7	W
9 7 1	M
1 0 5 4	w
1 2 4 7	S t
1 3 6 7	w
1 4 4 4	m
1 5 3 5	m
1 6 5 2	m
1 7 0 8	m

40

## 【 0 1 0 5 】

リン酸ラミブジン多形Ⅰ型は、約 2 . 5 % 以下、約 2 . 0 % 以下、約 1 . 5 % 以下、約 1 . 0 %、約 0 . 5 %、またはそれ以下、例えば、検出不能な重量損失などの非常に少量

50

の重量損失を示す S T A を有する。例えば、リン酸ラミブジン多形 I 型は、図 2 5 と実質的に同様な S T A プロットを有する。この結果は、水和されても溶媒和されてもいないリン酸ラミブジン多形 I 型と一致する。

#### 【 0 1 0 6 】

リン酸ラミブジン多形 I 型は、約  $\pm 5$  、約  $\pm 4$  、約  $\pm 3$  、約  $\pm 2$  、約  $\pm 2$  、約  $\pm 0.5$  、約  $\pm 0.2$  、約  $\pm 0.1$  、またはそれ以下の許容誤差を持つ約 1 6 7 で始まる吸熱を含む D S C サーマグラムを有する。約 1 6 7 は、リン酸ラミブジン多形 I 型の溶融温度に対応する。例えば、リン酸ラミブジン多形 I 型は、図 2 6 と実質的に同様な D S C サーマグラムを有する。

#### 【 0 1 0 7 】

リン酸ラミブジン多形 I 型は、種々の方法で生成することができ、例えば、ラミブジン遊離塩基は、約 7 0 % のテトラヒドロフランと約 3 0 % の水との混合物、メタノール、水、およびメタノールと水との混合物（例えば、約 1 0 % のメタノールと約 9 0 % の水との混合物）などの溶媒中に溶解させる。溶媒を十分に加熱し、全てもしくは実質的に全てのラミブジン遊離塩基を溶解させるが、特に指定されない限り必要ではない。水性オルトリン酸または不希釈オルトリン酸などのオルトリン酸を溶液に添加する。必要に応じて、混合、超音波処理、および倍散の 1 つまたは複数によって溶液を処理するが、特に指定されない限り必要ではない。リン酸ラミブジン多形 I 型は、得られた溶液から結晶化してもよいし、あるいは、溶液から油として分離してもよく、油は、後で（例えば、倍散時に）固化し、結晶化する。特に指定されない限り必要ではないが、全てあるいは一部の溶媒を処理中に、例えば、蒸発によって除去してもよい。蒸発としては、蓋のない容器中に溶液を据える、溶液に窒素ガスまたはアルゴンガスなどの不活性ガスを吹きつけるの 1 つまたは複数を含んでいてもよい。溶液を温度サイクルで加熱冷却する。ここで、溶液を、第 1 の期間、例えば、約 1 時間～約 8 時間、約 2 時間～約 6 時間、約 3 時間～約 5 時間、または約 4 時間にわたって高温、例えば、約 3 0 ～約 6 0 、約 3 0 ～約 5 0 、または約 4 0 に加熱し、その高温に保持する。第 1 の期間後、第 2 の期間、例えば、約 1 時間～約 8 時間、約 2 時間～約 6 時間、約 3 時間～約 5 時間、または約 4 時間にわたって温度を周囲温度に下げる。適切な期間、例えば、一晚、または約 6 時間～約 2 4 時間、または約 1 0 時間～約 2 2 時間、または約 1 2 時間～約 2 0 時間、または約 1 4 時間、または約 1 6 時間、または約 1 8 時間にわたって温度サイクルを繰り返す。重要なのは、加熱および温度サイクルは、特に指定されない限り必要ではない。温度サイクル中に混合物を攪拌してもよいが、特に指定されない限り必要ではない。その後、固体を液体から分離する任意の公知の方法、例えば、ろ過および遠心分離の 1 つまたは複数によってリン酸ラミブジン多形 I 型を単離し、溶媒（上述の溶媒の 1 つ、例えば、懸濁液の形成に用いたのと同じ溶媒）で洗浄し、乾燥させる。乾燥としては、デシケーター内で乾燥、真空オーブン内で乾燥、窒素環境下で乾燥、乾燥空気環境下で乾燥、および真空下で乾燥の 1 つまたは複数が挙げられ、周囲温度または高温（例えば、上述の高温）のいずれかで達成される。

医薬組成物および方法

#### 【 0 1 0 8 】

本明細書に記載の 1 つまたは複数の結晶形ラミブジン塩、特に、塩酸ラミブジン I 型、塩酸ラミブジン I I 型、硫酸ラミブジン I 型、硫酸ラミブジン I I 型、およびリン酸ラミブジン I 型は、種々の医薬組成物のいずれかに製剤化することができる。例えば、1 つまたは複数の結晶形ラミブジン塩は、粉末、錠剤、カプセル、サシエット、ビル、デボー、懸濁液、シロップ、クリーム、軟膏、ジェル、ローション、インプラントなどに製剤化することができる。一般に、製剤は、固形中に 1 つまたは複数のラミブジン塩の結晶形を含有するが、特に指定されない限り必要ではない。さらに、1 つまたは複数の結晶性ラミブジン塩が固形である場合、製剤は固体である必要はない。例えば、ジェル、シロップ、および懸濁液製剤には、ジェル、シロップ、または懸濁液中に分散させた 1 つまたは複数の結晶性ラミブジン塩を固形で含有していてもよい。

#### 【 0 1 0 9 】

本明細書に記載の1つまたは複数の結晶形ラミブジン塩、特に、塩酸ラミブジンI型、塩酸ラミブジンII型、硫酸ラミブジンI型、硫酸ラミブジンII型、およびリン酸ラミブジンI型は、製剤中の1つまたは複数の薬学的に許容される成分と組み合わせてもよい。薬学的に許容される成分としては、担体、希釈剤、溶媒、糖類、潤滑剤、造粒剤、結合剤、ポリマー、可塑剤、防腐剤、塩、緩衝剤、pH調整剤、遅延放出剤（例えば、遅延放出ポリマー）、制御放出剤（例えば、制御放出ポリマー）、酸、および塩基のうちの1つまたは複数が挙げられる。結晶形ラミブジン塩は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1990に開示されているものなどの任意の薬学的に許容される方法で製剤化することができ、その内容全体を参照によって本明細書に引用したものとする。

10

#### 【0110】

本明細書に記載の1つまたは複数の結晶形ラミブジン塩、特に、塩酸ラミブジンI型、塩酸ラミブジンII型、硫酸ラミブジンI型、硫酸ラミブジンII型、およびリン酸ラミブジンI型、または本明細書に記載の製剤のいずれかを、1つまたは複数の疾患、疾病、および病態、特に、ウイルスにより引き起こされるかあるいはウイルスに関連するものの治療方法に用いることができる。疾患、疾病、または病態は、ウイルス感染、例えば、レトロウイルス感染であり得る。治療可能な特定のウイルス感染としては、肝炎（例えば、A型肝炎、B型肝炎、およびC型肝炎）およびHIVのうちの1つまたは複数が挙げられる。例えば、疾患、疾病、または病態は、B型肝炎感染、HIV感染、またはその両方であり得る。

20

#### 【0111】

ウイルス感染の治療方法は、本明細書に記載の1つまたは複数の結晶形ラミブジン塩、特に、塩酸ラミブジンI型、塩酸ラミブジンII型、硫酸ラミブジンI型、硫酸ラミブジンII型、およびリン酸ラミブジンI型、または本明細書に記載の製剤のいずれかをそれを必要とする対象に投与することを含む。それを必要とする対象は、ウイルスに感染した対象である。ウイルスは、肝炎（例えば、B型肝炎）およびHIVのうちの1つまたは複数であり得る。ウイルスは、レトロウイルスであり得る。

#### 実施例

#### 【0112】

以下の実施例は、限定的なものではないが、特に、種々のラミブジン結晶塩を調製し、特性化する特定の方法を示すものである。種々の実施例で用いる特性化技術は、当業者によく知られているが、実施例で用いた種々の機器およびパラメータの詳細について簡単に説明する。

30

#### 【0113】

XRPD試料をPhillips社のX-Pert MPD回折計によって得た。分析される材料を約2mg測定した後、XRPDゼロバックグラウンド単一傾斜切削シリカ試料ホルダに材料を穏やかに押しつけて試料を調製した。Cu管陽極、発電装置電圧40kV、および管電流40mAでXRPDを分析した。波長 $\lambda_1$ は1.5406 Åであり、波長 $\lambda_2$ は1.5455 Åであった。開始角度 $2\theta$ は、4または5、終了角度 $2\theta$ は、40または50であった。一秒あたり1.114°またはそれ以下の連続走査速度でスキャンを行った。シリコンディスクを用いて機器を校正し、校正データは通常の動作仕様の範囲内であった。

40

#### 【0114】

ニコレット・アルメガXP分散ラマン顕微鏡によってラマンスペクトルを得た。該顕微鏡は、製造者の推奨に従って校正した。スライドガラス上に薄膜として試料を調製した。許容信号を得るために必要に応じて25μm、50μm、または100μmのピンホールサイズを用いて、露光時間1.0秒、取得番号10番でラマンスペクトルを得た。スキャン波長は、2,000cm<sup>-1</sup>~200cm<sup>-1</sup>（単一格子）であった。100%フル出力で動作しているHe-Neレーザーで試料を633nmで励起し、倍率が20倍ま

50

たは50倍、開口数が0.40または0.75の対物レンズでデータを収集した。OMN I C (登録商標) v7.3ソフトウェアを用いたベースライン減算によってスペクトルを補正した。

#### 【0115】

パーキンエルマーSTA600TGA/DTA分析器で同時熱分析(STA)プロットを周囲温度にて得た。該分析器は、参照重量100mgで重量校正し、インジウム参照基準で温度校正した。蓋のない磁製るつぼ内に試料約5mgを正確に秤量した。試料を10/分の速度で20 から250 まで加熱し、重量変化とDTA信号の両方をモニタリングした。試料を分析前および分析中に流速20cm<sup>3</sup>/分にて窒素ガスでパージした。

#### 【0116】

温度および熱流量をインジウム参照基準で確認し、かつ、チラーユニットを備えたパーキンエルマーJade DSC上で示差走査熱量測定サーモグラムを得た。試料約5mgをアルミニウムDSCパンの中に秤量し、アルミニウム蓋で非密閉圧着によりシールした。試料を10/分の走査速度で加熱し、得られた熱流応答を測定した。試料を加熱中窒素でパージした。

#### 【0117】

ハイデン社分析機器により製造された「Iga Sorp」Vapor Sorption Balance上で重量蒸気吸着プロットを得た。該装置は、製造者の推奨に従って校正した。さらなる重量変化が測定されなくなるまで、湿度0%を維持して試料を乾燥させた。その後、相対湿度(RH)を10%RH刻みで0%から90%まで上昇させ、試料温度を25 に維持した。10%RH刻みごとに、平衡(99%の段階が完了、または、10時間)に達するまで試料を維持した。平衡後、重量変化を測定し、次いで、上述の平衡手順に従ってRHを10%上昇させた。90%RHでの重量増加を測定後、RHを同じ手順で乾燥させた。

#### 【0118】

比較のため、本明細書に記載されているようにラミブジン遊離塩基を分析した。

#### 実施例 1

#### 【0119】

塩酸ラミブジン多形I型を以下のように調製した。ラミブジン遊離塩基(500mg)を酢酸エチル5mL中に懸濁させ、5M水性塩酸400μLを周囲温度にて混ぜながら添加した。粒塊状の固形物が、フラスコの底部に固着して形成された。混合物を実験室スバチュラで倍散し、数秒間超音波処理した。得られた懸濁液を攪拌し、4時間ごとに40と周囲温度との間での温度サイクルを18時間加えた。生成物をろ過により単離し、酢酸エチルで洗浄し、真空オープン中40 で3時間乾燥させた。収率は、370mgであった。

#### 【0120】

得られた化合物をX線粉末回折により分析し、図6に示すパターンが得られ、ラマン分光法により、図7に示すスペクトルが得られ、STAにより、図8に示すプロットが得られ、DSCにより、図9に示すサーモグラムが得られ、GVSにより、図10に示すプロットが得られた。

#### 実施例 2

#### 【0121】

酢酸エチルの代わりにアセトンを用い、周囲温度でデシケーター中真空下にて乾燥させた以外は実施例1の手順に従って塩酸ラミブジン多形I型を調製した。収率は、184mgであった。得られた化合物を実施例1と同じ方法で分析し、実質的に同一の結果が得られた。

#### 実施例 3

#### 【0122】

酢酸エチルの代わりにアセトニトリルを用い、周囲温度でデシケーター中真空下にて乾燥させた以外は実施例1の手順に従って塩酸ラミブジン多形I型を調製した。収率は、3

10

20

30

40

50



65 mgであった。得られた化合物を実施例1と同じ方法で分析し、実質的に同一の結果が得られた。

#### 実施例4

##### 【0123】

酢酸エチルの代わりにイソプロパノールを用い、周囲温度でデシケーター中真空下にて乾燥させた以外は実施例1の手順に従って塩酸ラミブジン多形I型を調製した。得られた化合物を実施例1と同じ方法で分析し、実質的に同一の結果が得られた。

#### 実施例5

##### 【0124】

イソプロパノールの代わりにイソプロパノール：水が90：10の混合物を用いてラミブジンを懸濁させ、生成物をイソプロパノールで洗浄した以外は実施例4の手順に従って塩酸ラミブジン多形I型を調製した。得られた化合物を実施例1と同じ方法で分析し、実質的に同一の結果が得られた。

#### 実施例6

##### 【0125】

イソプロパノールの代わりにメタノール：水が50：50の混合物を用いてラミブジンを懸濁させ、生成物をアセトンで洗浄した以外は実施例4の手順に従って塩酸ラミブジン多形I型を調製した。得られた化合物を実施例1と同じ方法で分析し、実質的に同一の結果が得られた。

#### 実施例7

##### 【0126】

塩酸ラミブジン多形II型を以下のように調製した。ラミブジン遊離塩基(500 mg)をテトラヒドロフラン：水が70：30の混合物5 mL中に溶解し、5 M水性塩酸480  $\mu$ Lを周囲温度にて混ぜながら添加した。細い針状の結晶が数分以内に沈殿し始めた。これらの結晶の沈殿は、混合物を短時間超音波処理すると急速に発生した。生成物をろ過により単離し、テトラヒドロフラン5 mLで洗浄し、真空下で乾燥させた。収率は、153 mgであった。得られた化合物を実施例1と同様に分析し、図12のXRPDパターン、図13のSTAプロット、図14のDSCサーモグラムが得られた。

#### 実施例8

##### 【0127】

(1)テトラヒドロフラン：水が70：30の混合物の代わりにメタノール：水が10：90の混合物を用いた、(2)メタノール：水が10：90の混合物を穏やかに加熱してラミブジンを溶解した、(3)結晶は自然に形成する代わりに、一部溶液を蒸発させることで結晶を形成した、(4)生成物をメタノールで洗浄した以外は実施例7の方法で塩酸ラミブジン多形II型を調製した。得られた化合物を実施例7と同様に分析し、実質的に同一の結果が得られた。

#### 実施例9

##### 【0128】

塩酸ラミブジン多形I型20 mgと塩酸ラミブジン多形II型20 mgとの第1の混合物をアセトン400  $\mu$ L中に懸濁させ、塩酸ラミブジン多形I型20 mgと塩酸ラミブジン多形II型20 mgとの第2の混合物をイソプロパノール400  $\mu$ L中に懸濁させた。両方の混合物を周囲温度で72時間攪拌した後、得られた生成物をXRPDによって調べた。いずれの場合も、得られた生成物のXRPD回折パターンは、図6のものと実質的に同様であった。この結果は、塩酸ラミブジン多形II型の結晶が、塩酸ラミブジン多形I型よりも熱力学的に不安定であり、かつ、実験条件下で塩酸ラミブジン多形I型に変換されていることと一致する。

#### 実施例10

##### 【0129】

硫酸ラミブジン多形I型を以下のように調製した。ラミブジン遊離塩基(500 mg)をテトラヒドロフラン：水が70：30の混合物5 mL中に溶解し、1.1等量の硫酸に

10

20

30

40

50

対応する 6 M 水性硫酸 400  $\mu$  L を周囲温度にて混ぜながら添加した。結晶は数秒以内に形成され始めて、体積が大きくなったため、テトラヒドロフラン 5 mL をさらに添加した。懸濁液を攪拌し、4 時間ごとに 40 と周囲温度との間での温度サイクルを 18 時間加えた。固形物をろ過により単離し、テトラヒドロフラン 5 mL で洗浄し、周囲温度でデシケーター中真空下にて乾燥させた。収率は、354 mg であった。硫酸ラミブジン多形 I 型を X 線粉末回折により分析し、図 15 に示すパターンが得られ、ラマン分光法により、図 16 に示すスペクトルが得られ、S T A により、図 17 に示すプロットが得られ、D S C により、図 18 に示すサーモグラムが得られ、G V S により、図 19 に示すプロットが得られた。

#### 実施例 1 1

10

##### 【0130】

硫酸ラミブジン多形 I I 型を以下のように調製した。ラミブジン遊離塩基 (500 mg) をアセトン 5 mL 中に周囲温度で懸濁させ、0.55 等量に対応する 6 M 硫酸 200  $\mu$  L を周囲温度にて混ぜながら添加した。凝集体が形成され、得られた懸濁液を約 20 秒間超音波処理した。4 時間ごとに 40 と周囲温度との間での温度サイクルを懸濁液に 18 時間加えた。硫酸ラミブジン多形 I I 型をろ過により単離し、アセトン 5 mL で洗浄し、真空オーブン中 40 で 18 時間乾燥させた。収率は、409 mg であった。生成物から図 19 の X R P D 回折パターン、図 20 のラマンスペクトル、図 21 の S T A プロット、図 22 の D S C サーモグラムが得られた。

#### 実施例 1 2

20

##### 【0131】

リン酸ラミブジン多形 I 型を以下のように調製した。ラミブジン遊離塩基 (500 mg) をテトラヒドロフラン：水が 70 : 30 の混合物 5 mL 中に溶解し、85 % オルトリン酸 160  $\mu$  L を周囲温度にて混ぜながら添加した。得られた溶液を一晩蒸発によって濃縮し、残油を得た。スパチュラで倍散する際に、油を固化した。得られた生成物を真空オーブン中 40 で 24 時間乾燥させた。収率は、608 mg であった。生成物から図 23 に示す X 線粉末回折パターン、図 24 に示すラマンスペクトル、図 25 に示す S T A プロット、図 26 に示す D S C サーモグラムが得られた。

#### 実施例 1 3

##### 【0132】

30

塩酸ラミブジン多形 I 型の大規模な調製を以下のように達成した。アセトニトリル 60 mL 中ラミブジン遊離塩基 15 g の懸濁液を攪拌し、約 50 に加熱し、5 M 水性塩酸溶液 14.4 mL を添加した。懸濁固形物の外観は直ちに变化し、固体が沈殿し始めた。懸濁液から熱を除去し、攪拌して周囲温度に冷却し、さらに 3 時間攪拌した。固体をろ過により単離し、アセトニトリル 5 mL で 2 回洗浄し、真空下で 40 にて 24 時間乾燥させた。収率は、15.09 g であった。得られた生成物から図 27 の X R P D パターン、図 28 の S T A プロット、および図 29 の D S C サーモグラムが得られた。

##### 【0133】

図 30 は、塩酸ラミブジン多形 I 型の調製物の試料から得られた X R P D パターン (すなわち、図 27 の X R P D パターン) と、実施例 1 の方法によって調製された試料から得られた塩酸ラミブジン多形 I 型の X R P D パターン (すなわち、図 6 の X R P D パターン) との重ね合わせである。2 つの X R P D パターンは、実質的に同様であり、実施例 1 および実施例 1 3 の生成物が同一材料、すなわち、塩酸ラミブジン多形 I 型であることと一致する。

40

##### 【0134】

図 31 は、塩酸ラミブジン多形 I 型の調製物の試料から得られた D S C サーモグラム (すなわち、図 29 の D S C サーモグラム ; 下側の曲線) と、実施例 1 の方法によって調製された試料から得られた塩酸ラミブジン多形 I 型の D S C サーモグラム (すなわち、図 9 の D S C サーモグラム ; 上側の曲線) とを示す。図 31 は、実施例 1 の方法によって調製された試料の吸熱開始が約 197.8 であり、実施例 1 3 の方法によって調製された試

50

料の吸熱開始が約 200.6 であることを示す。この小さな差異は、実験誤差によるものであり得るが、実施例 13 の方法によって調製された試料が、実施例 1 の方法によって調製された試料よりもわずかに高い結晶化度を有していることとも一致する。

#### 実施例 14

##### 【0135】

塩酸ラミブジン多形 II 型の試料を XRPD により分析し、周囲温度および周囲湿度で戸棚に 16 週間保存し、その後、試料を XRPD により再分析した。図 32 は、保存前（上部パターン）と 16 週間保存後（中部パターン）とに得られた XRPD パターンと、実施例 1 の方法によって得られた塩酸ラミブジン多形 I 型の XRPD パターン（下部パターン）との比較である。16 週間保存後に得られた塩酸ラミブジン多形 II 型の XRPD パターンは、塩酸ラミブジン多形 I 型の XRPD パターンと実質的に同様である。この結果は、16 週間保存後に塩酸ラミブジン多形 II 型が塩酸ラミブジン多形 I 型に自然に変換されていることと一致し、塩酸ラミブジン多形 II 型が周囲条件下では不安定であることとも一致する。

##### 【0136】

本発明の実施形態は、本明細書に記載されており、これらの実施形態における変更は、上記説明を読むことで当業者に明らかになるであろう。本発明者らは、当業者が、かかる変更を適切に利用することを期待し、本発明者らは、本開示において、本明細書で特に説明するもの以外を実施するように意図している。したがって、本発明には、準拠法によって可能になる、本明細書に添付した特許請求の範囲に記載される対象の改良および等価物がすべて含まれる。さらに、本明細書に別段の指示がない限り、または文脈で明らかに矛盾しない限り、上述の構成要素のあらゆる変更における上述の構成要素の任意の組合せは、本発明に包含される。

10

20

【図 1】

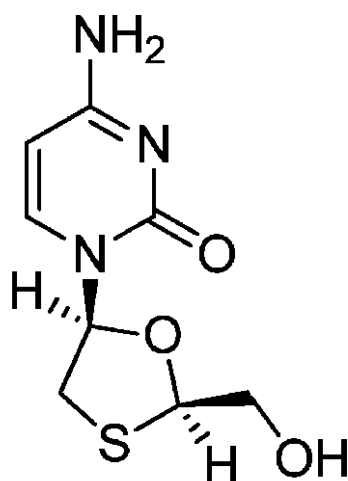


FIG. 1

【図 11A】

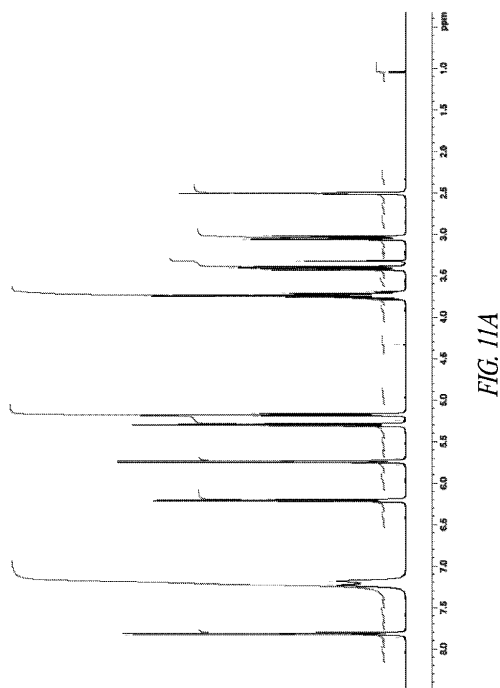
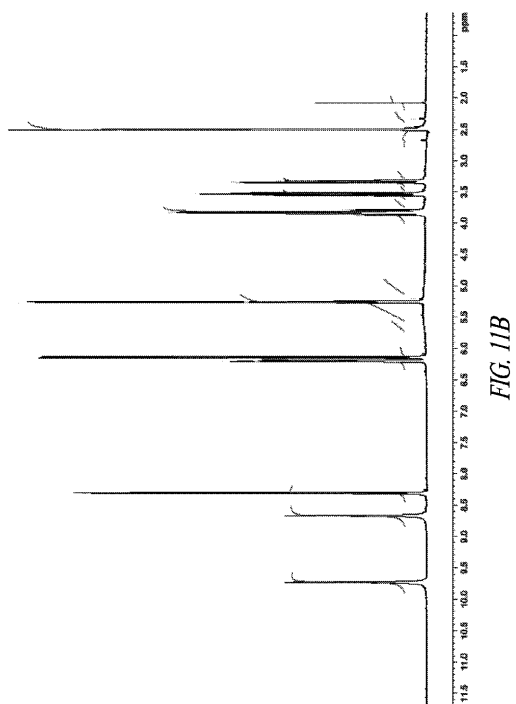


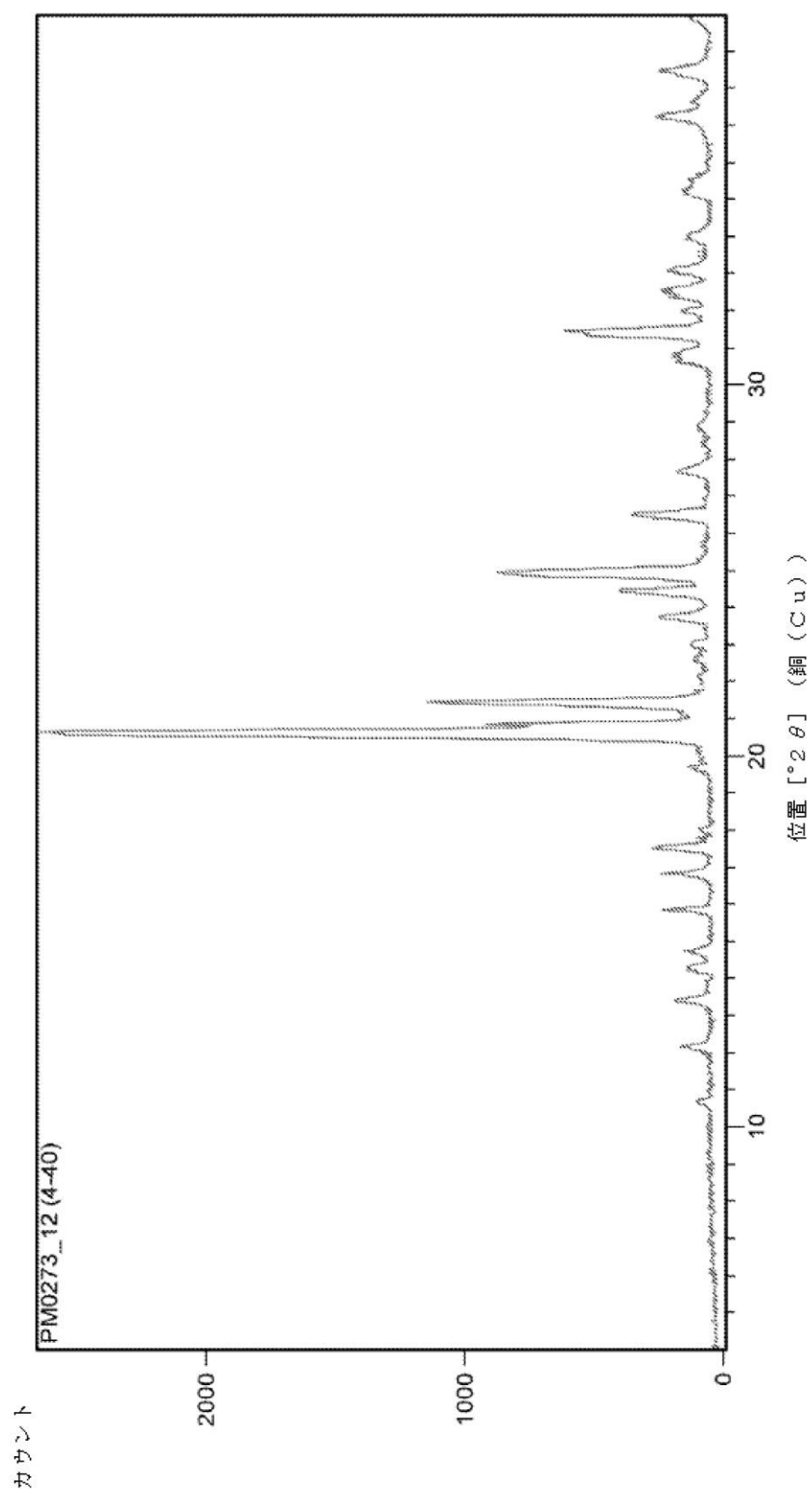
FIG. 11A

【図 11B】



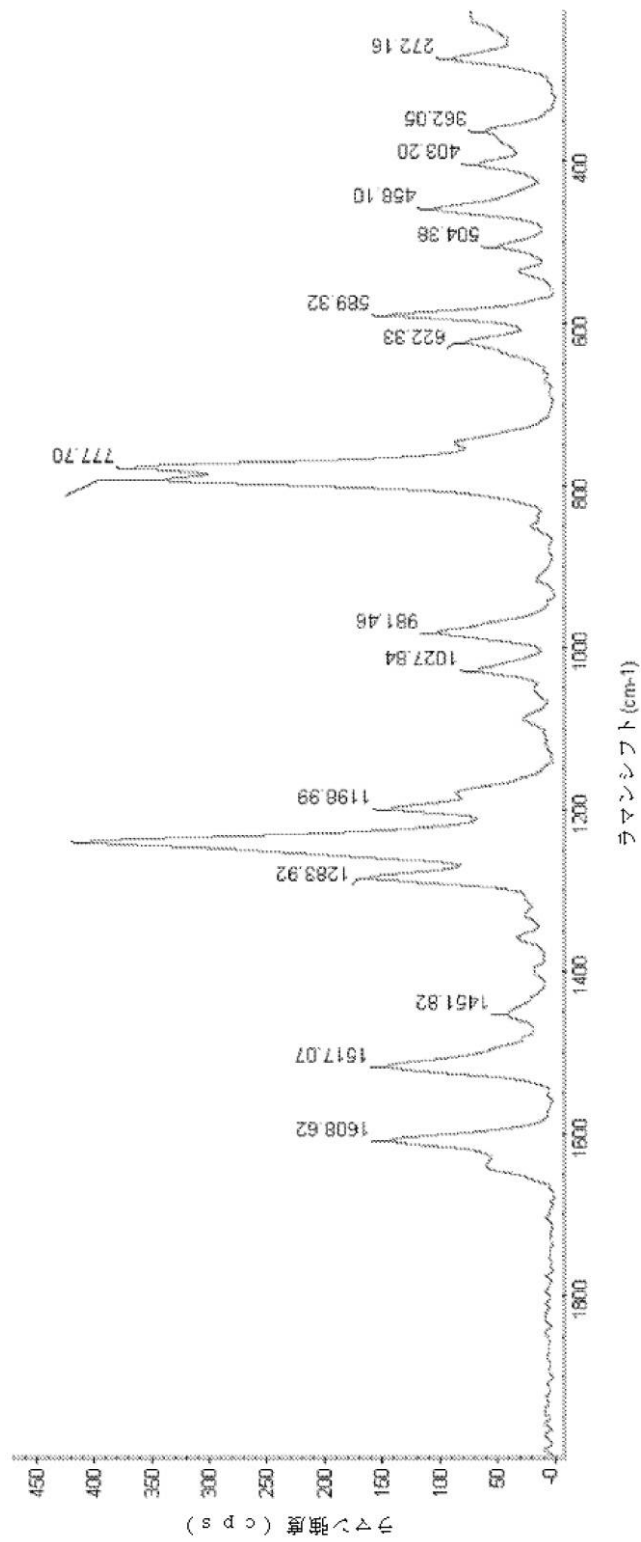
【図2】

【図2】



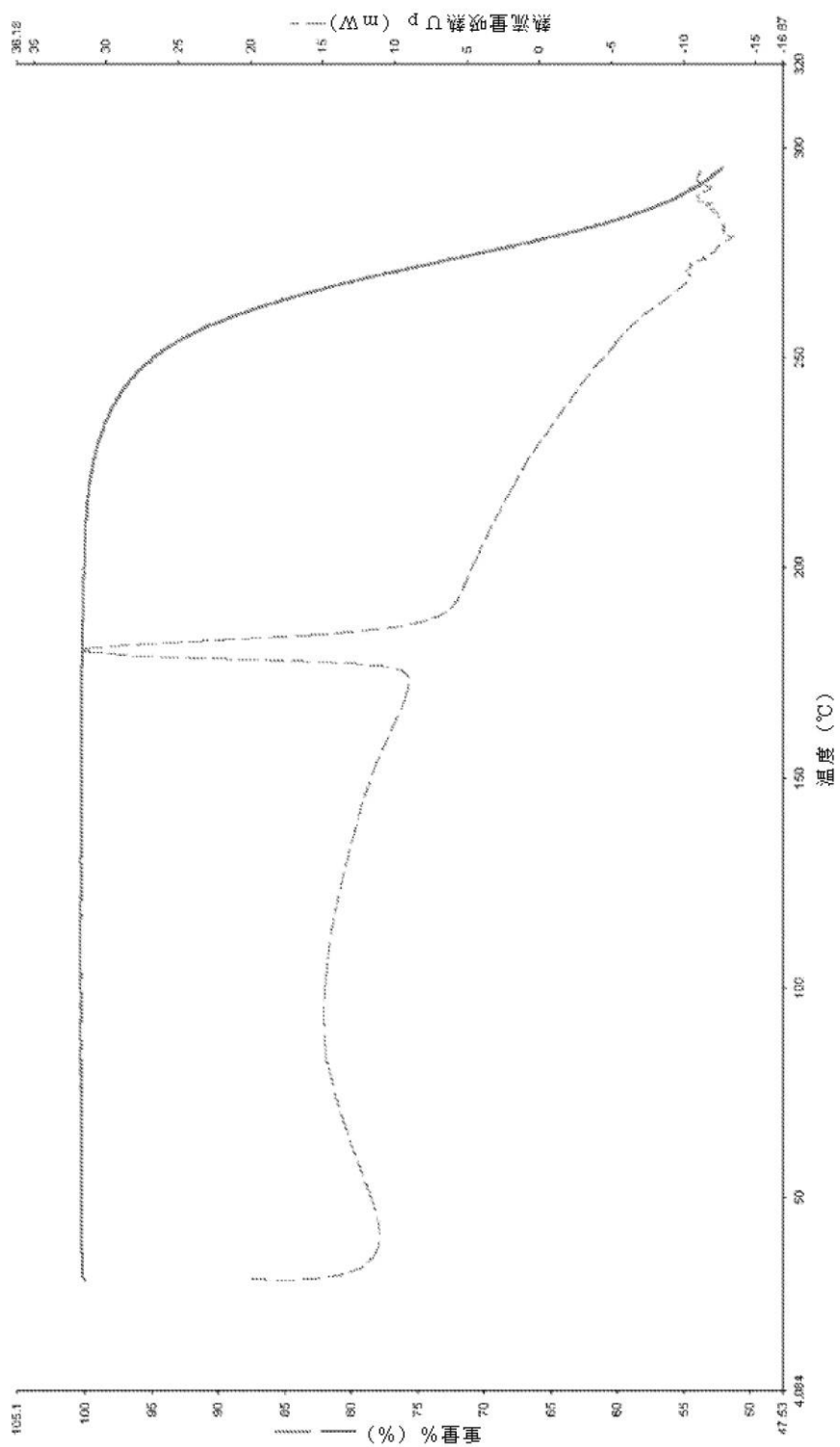
【図3】

【図3】



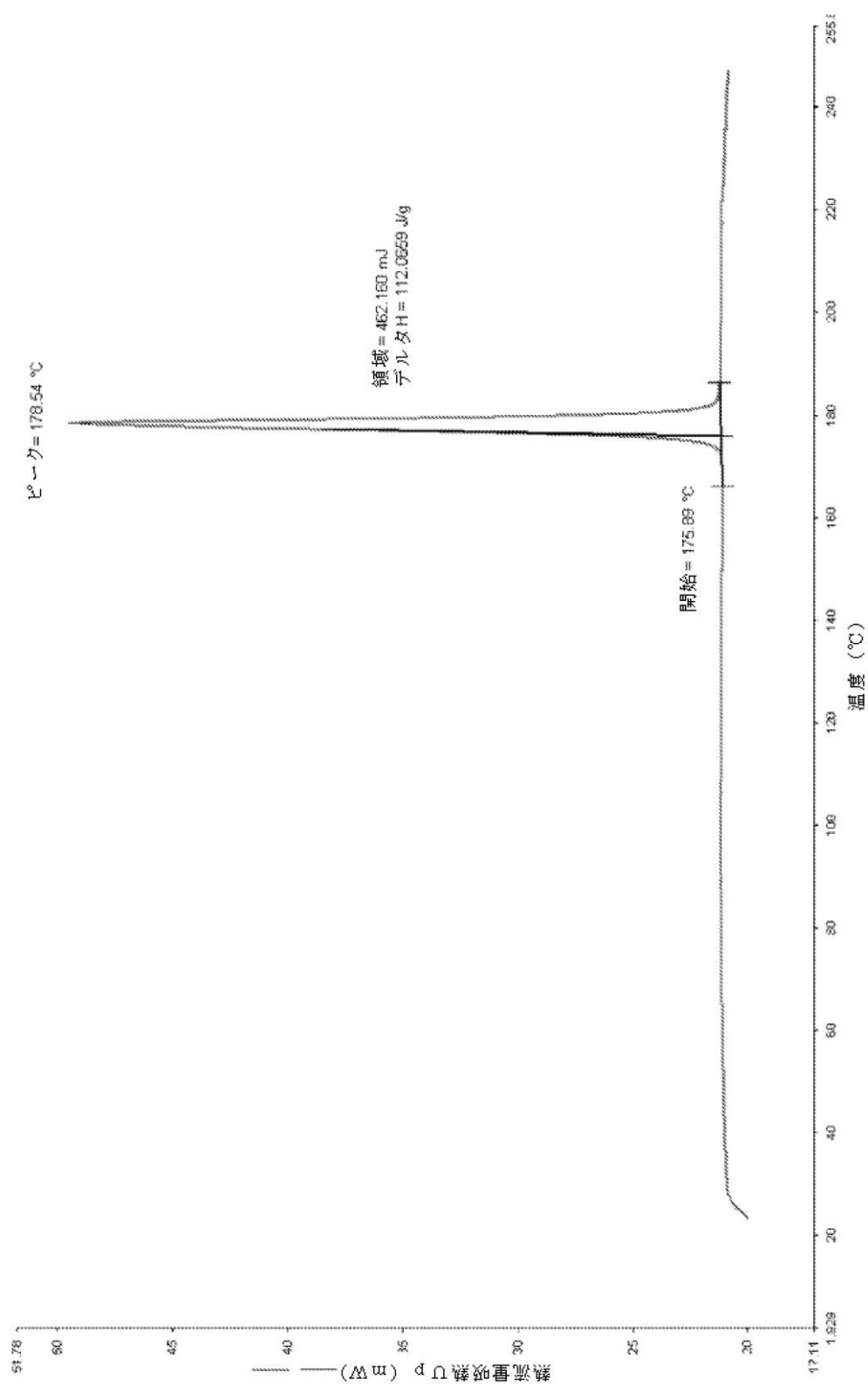
【 図 4 】

【 図 4 】



【図 5】

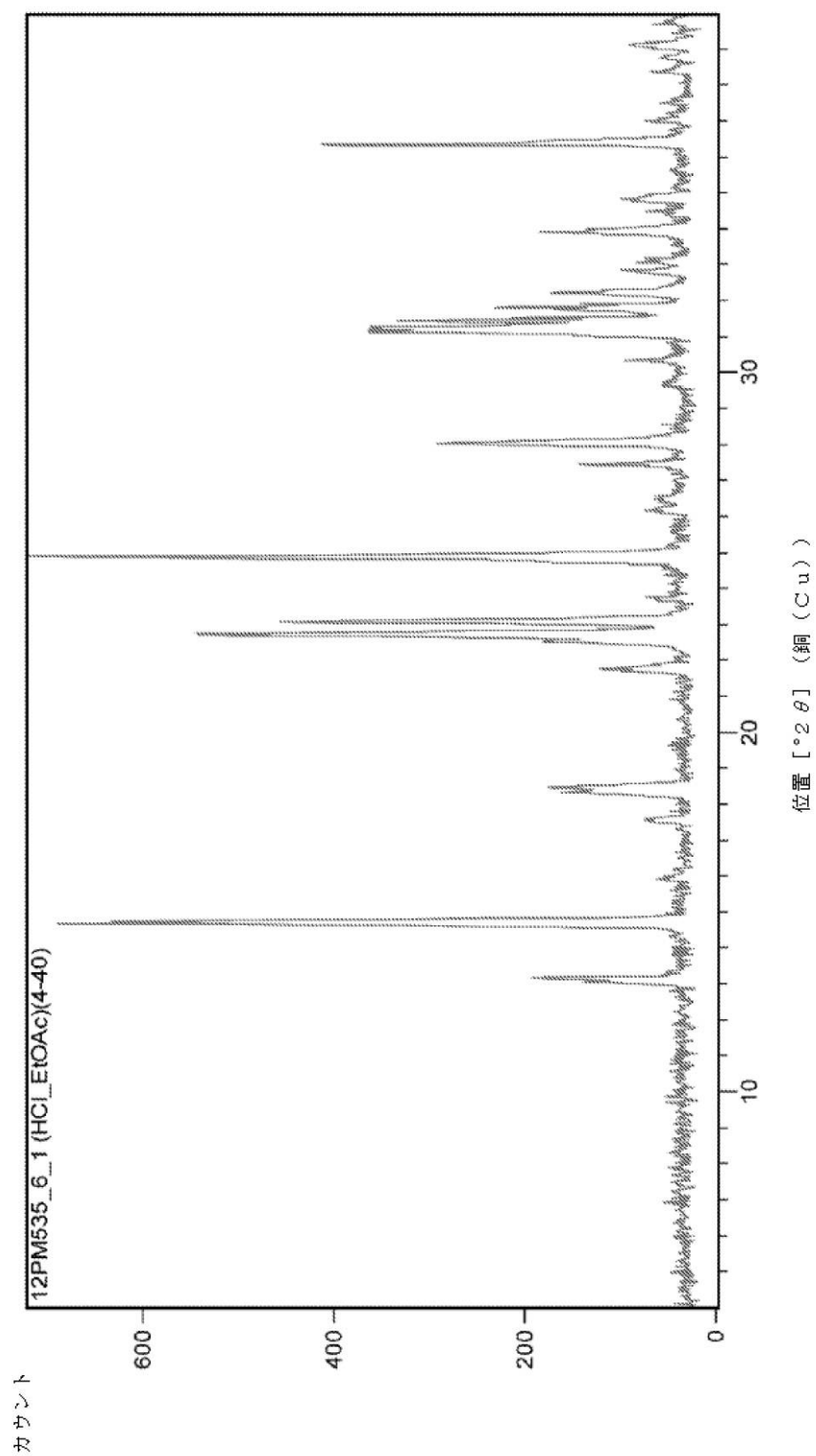
【図 5】





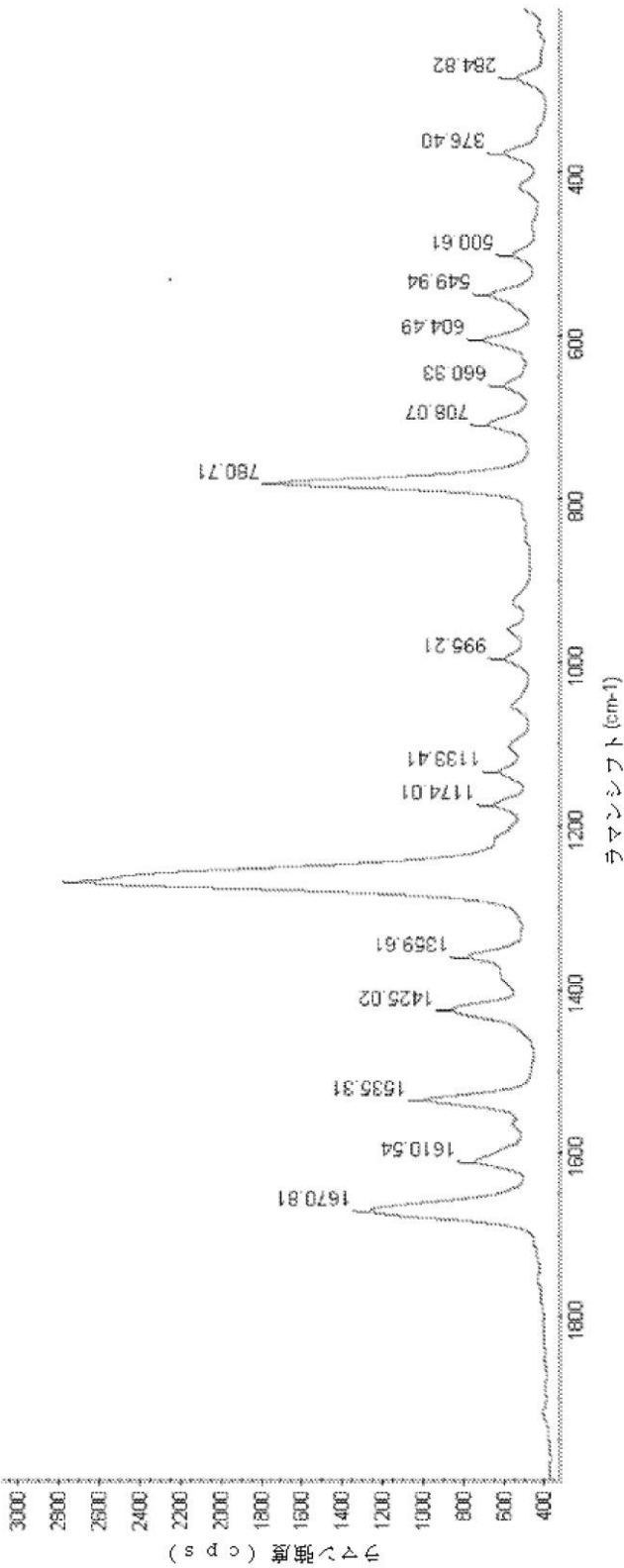
【図6】

【図6】



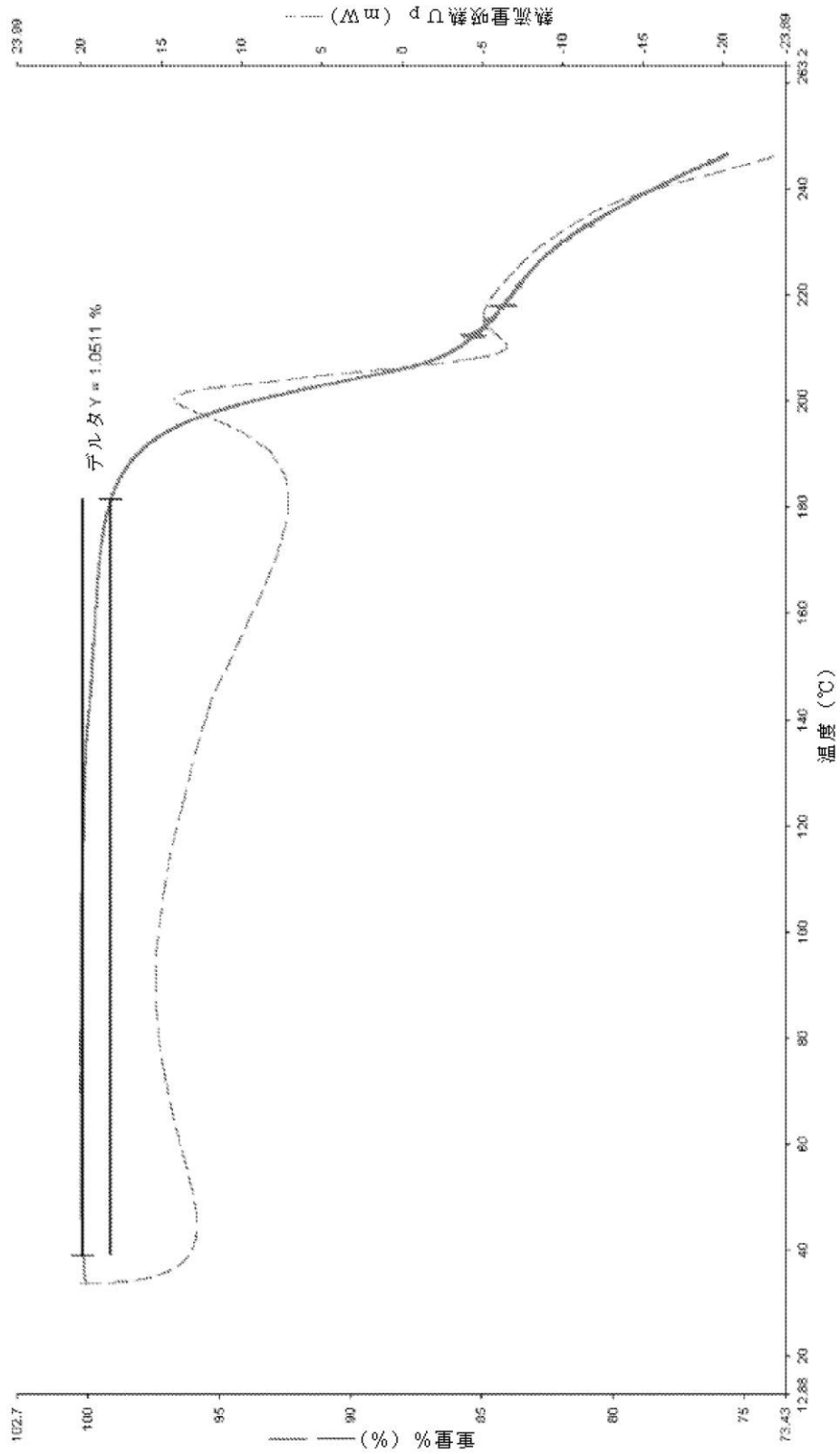
【図7】

【図7】



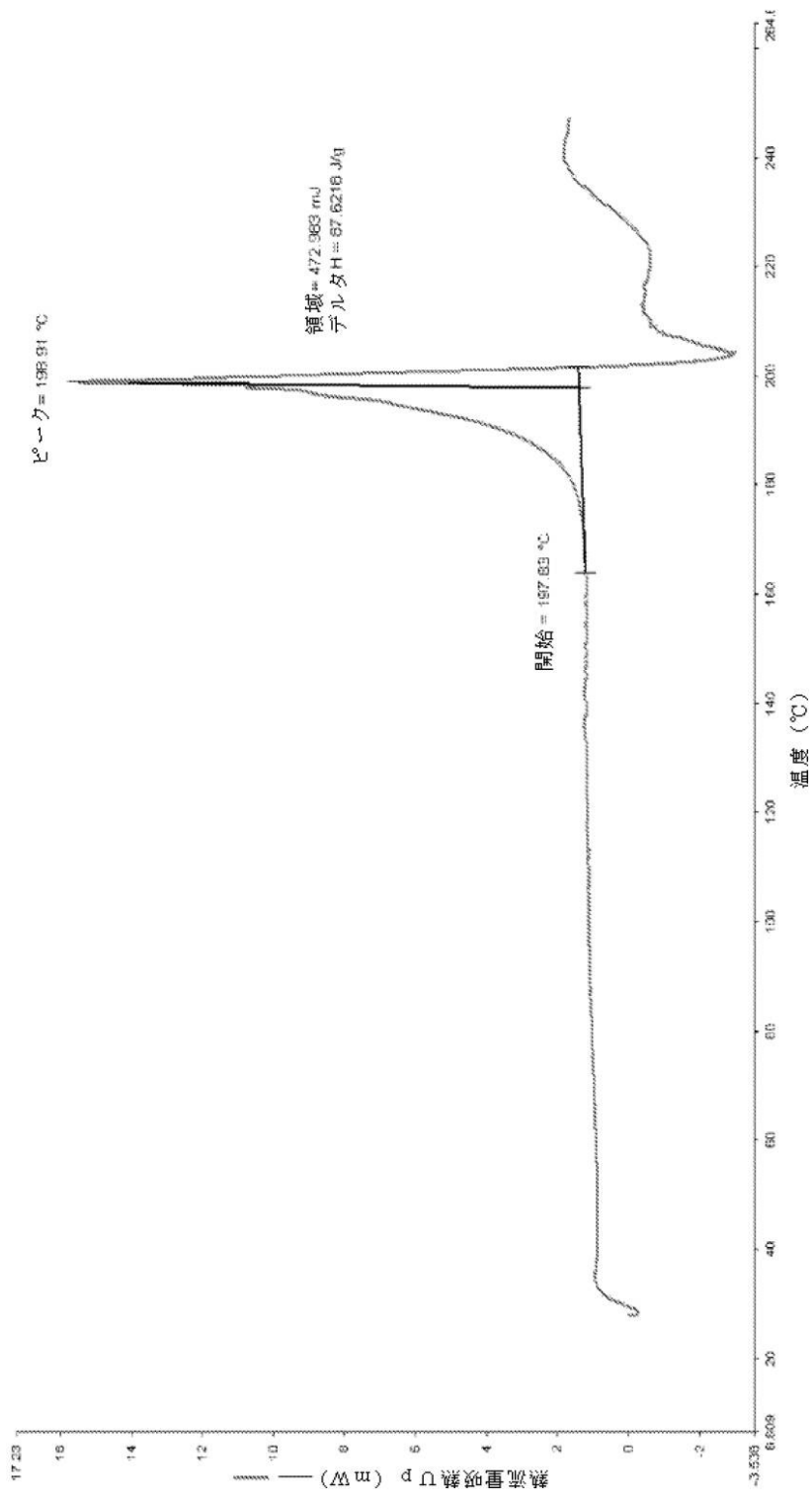
【図 8】

【図 8】



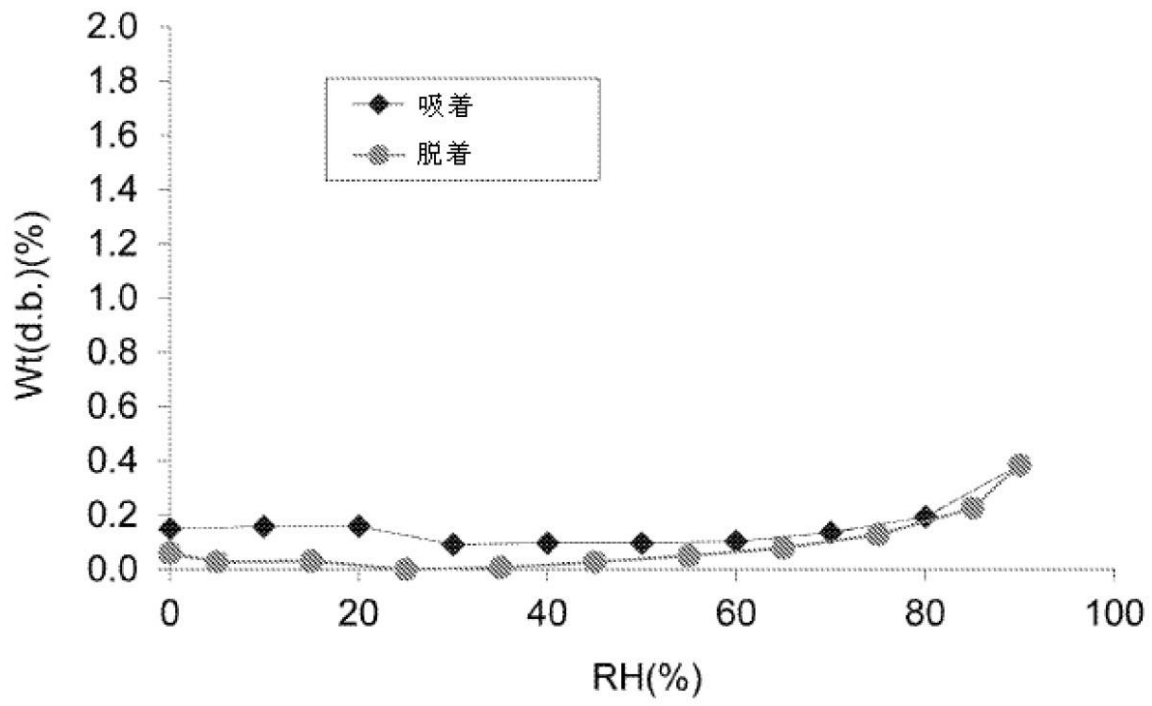
【図 9】

【図 9】



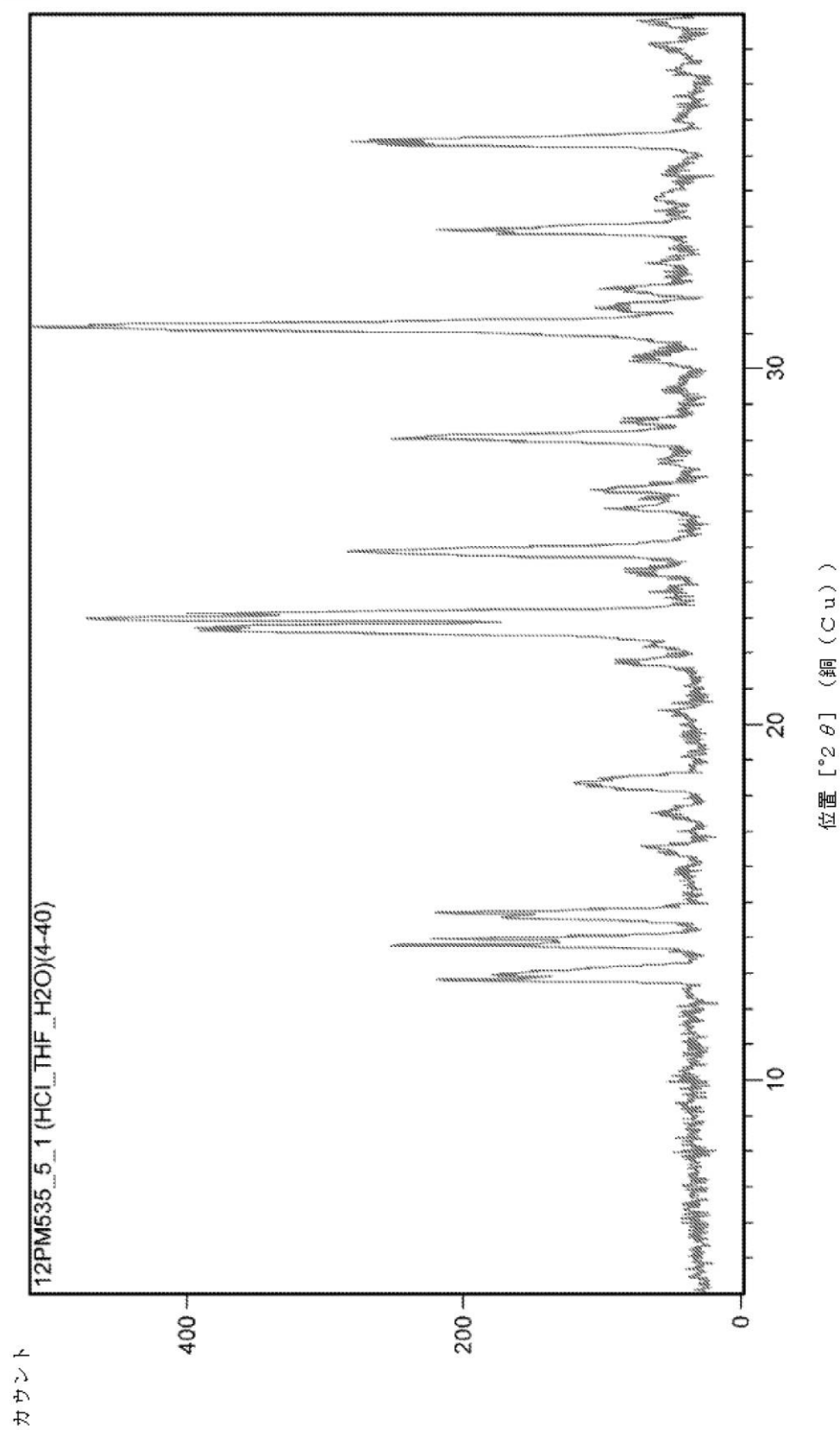
【図 10】

【図 10】



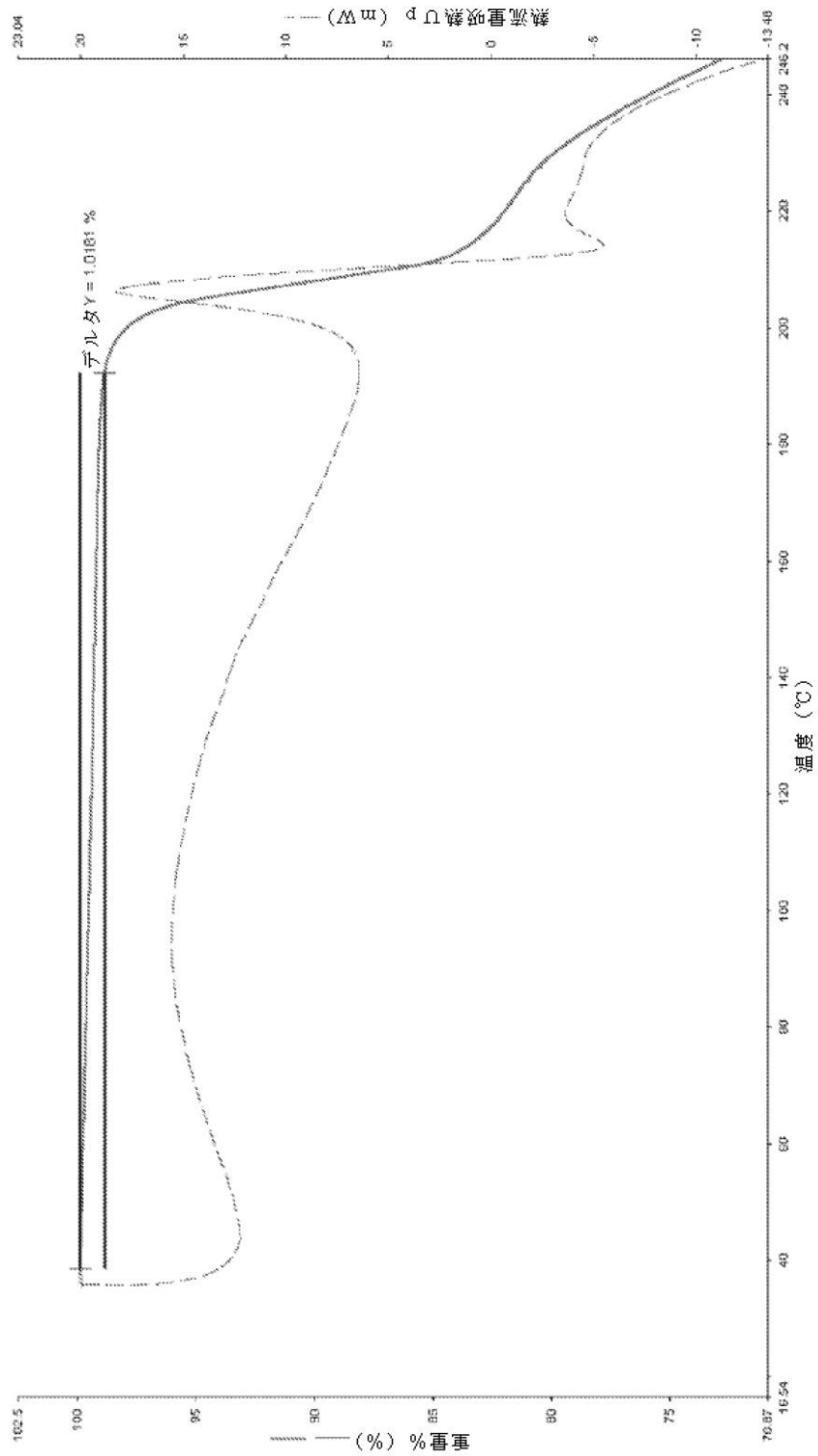
【図 12】

【図 12】



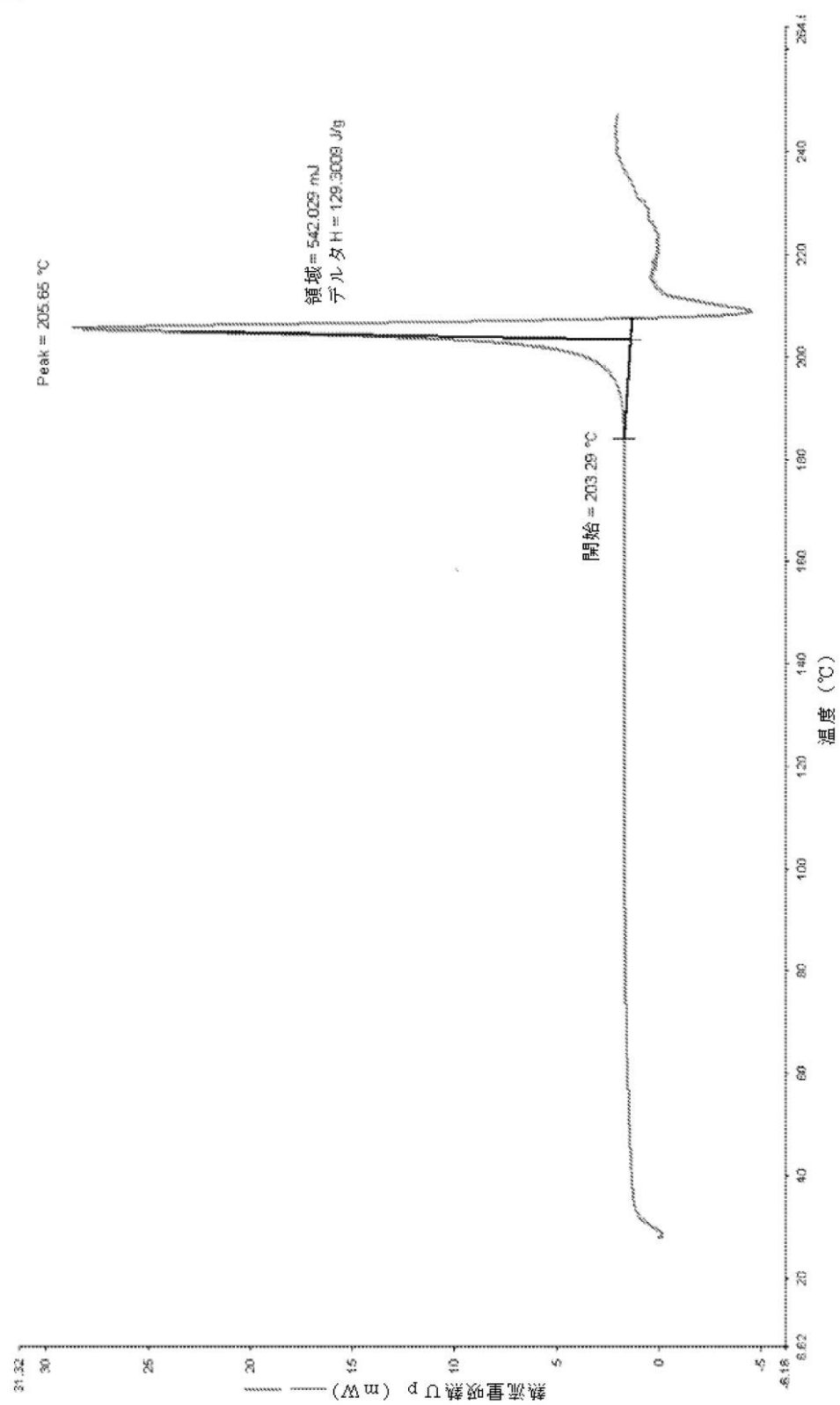
【図 13】

【図 13】



【図 14】

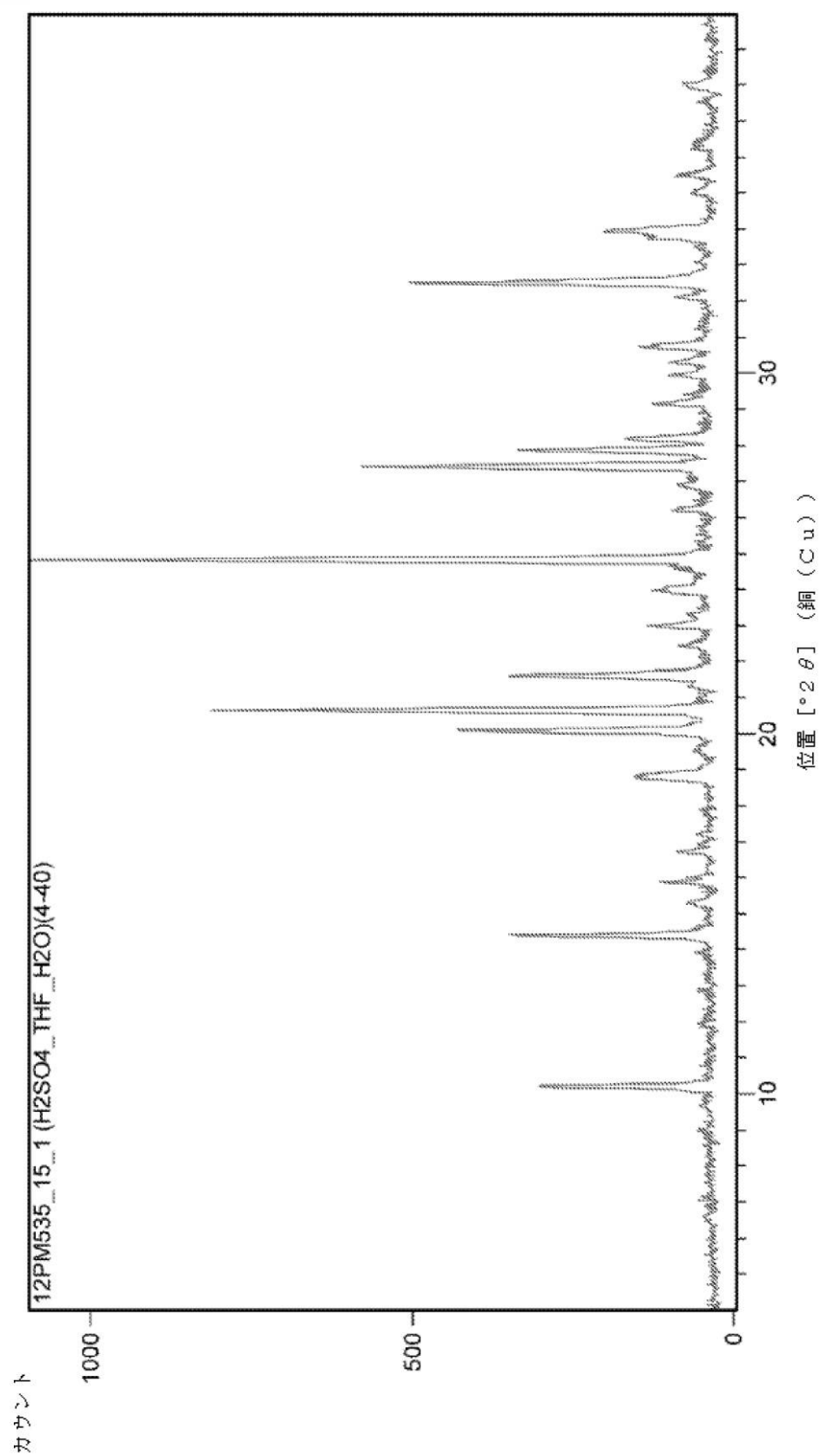
【図 14】





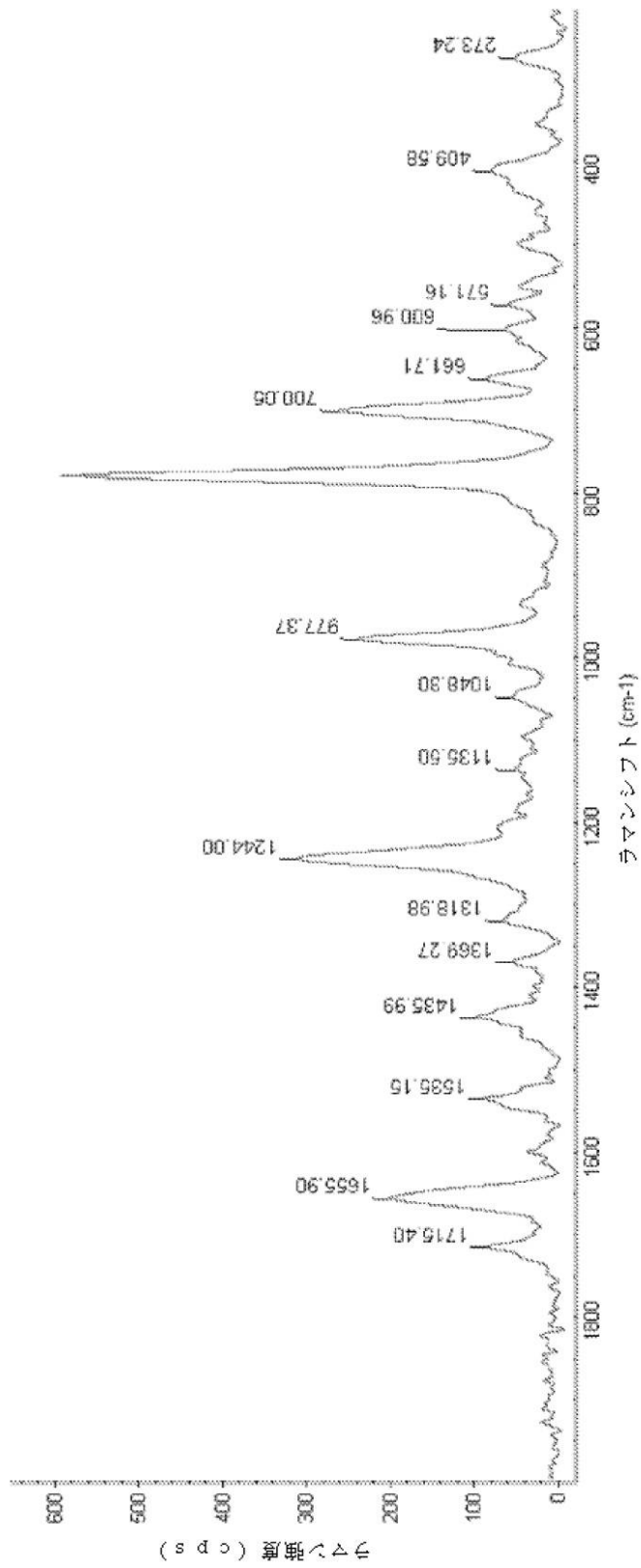
【図 15】

【図 15】



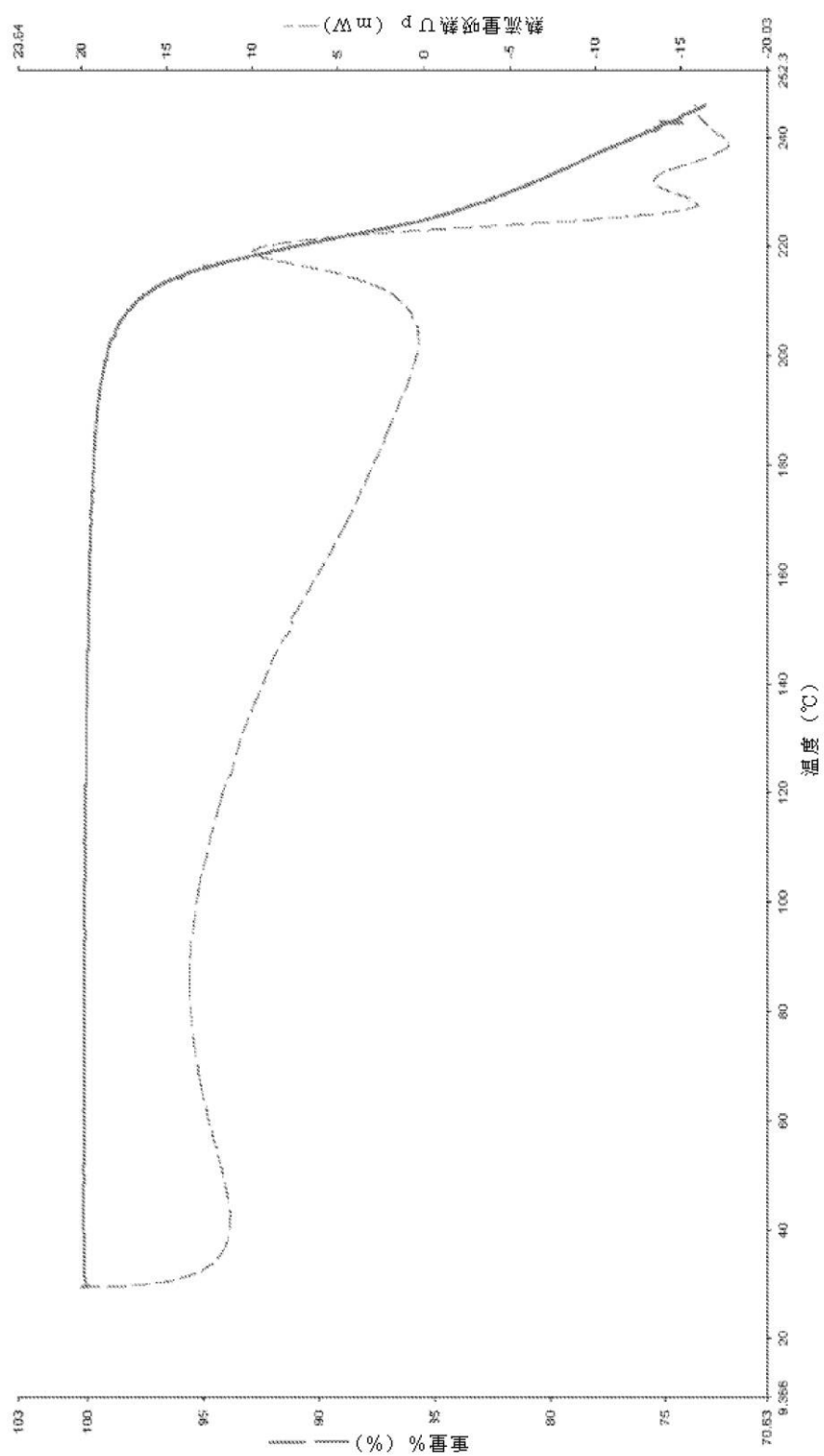
【図 16】

【図 16】



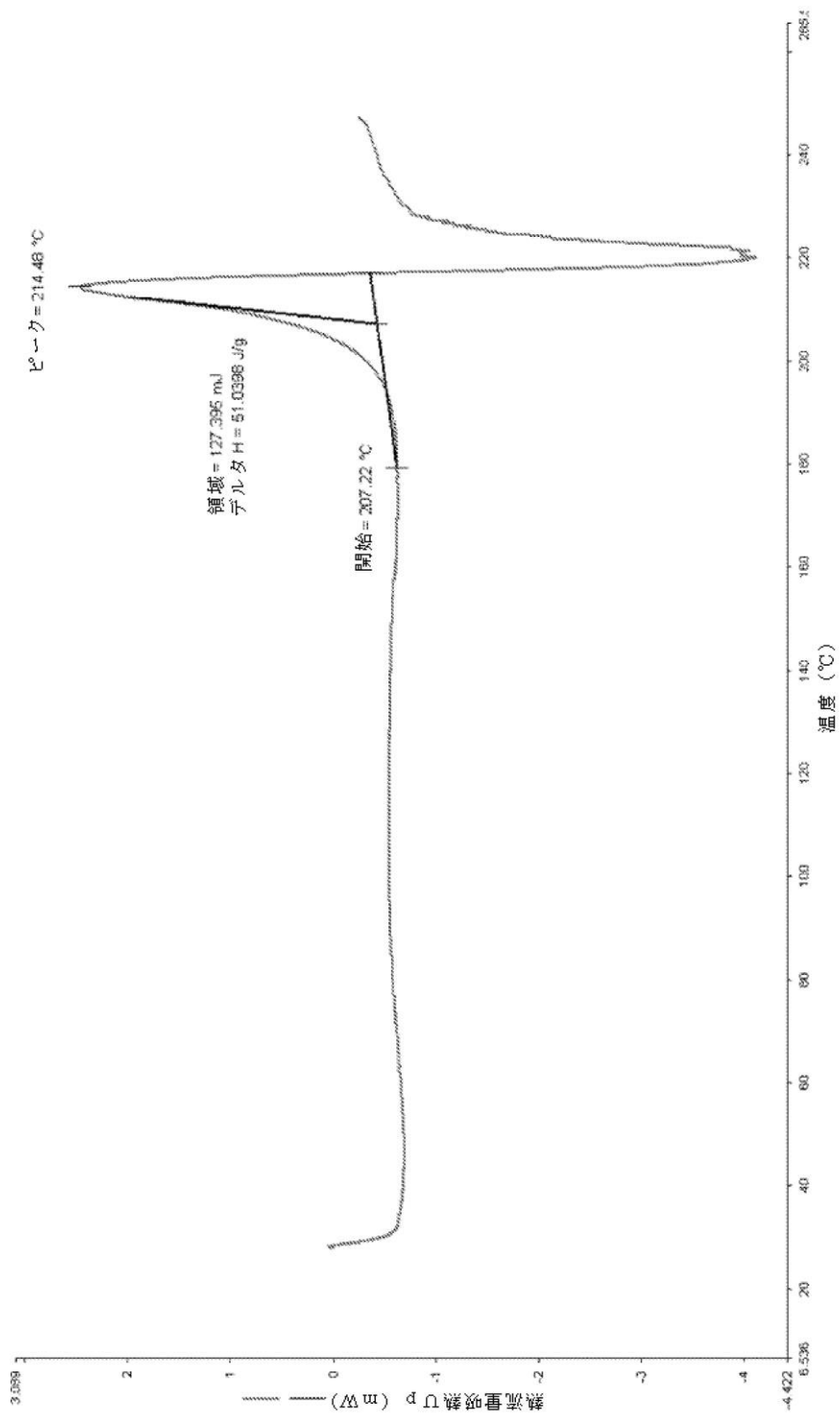
【図 17】

【図 17】



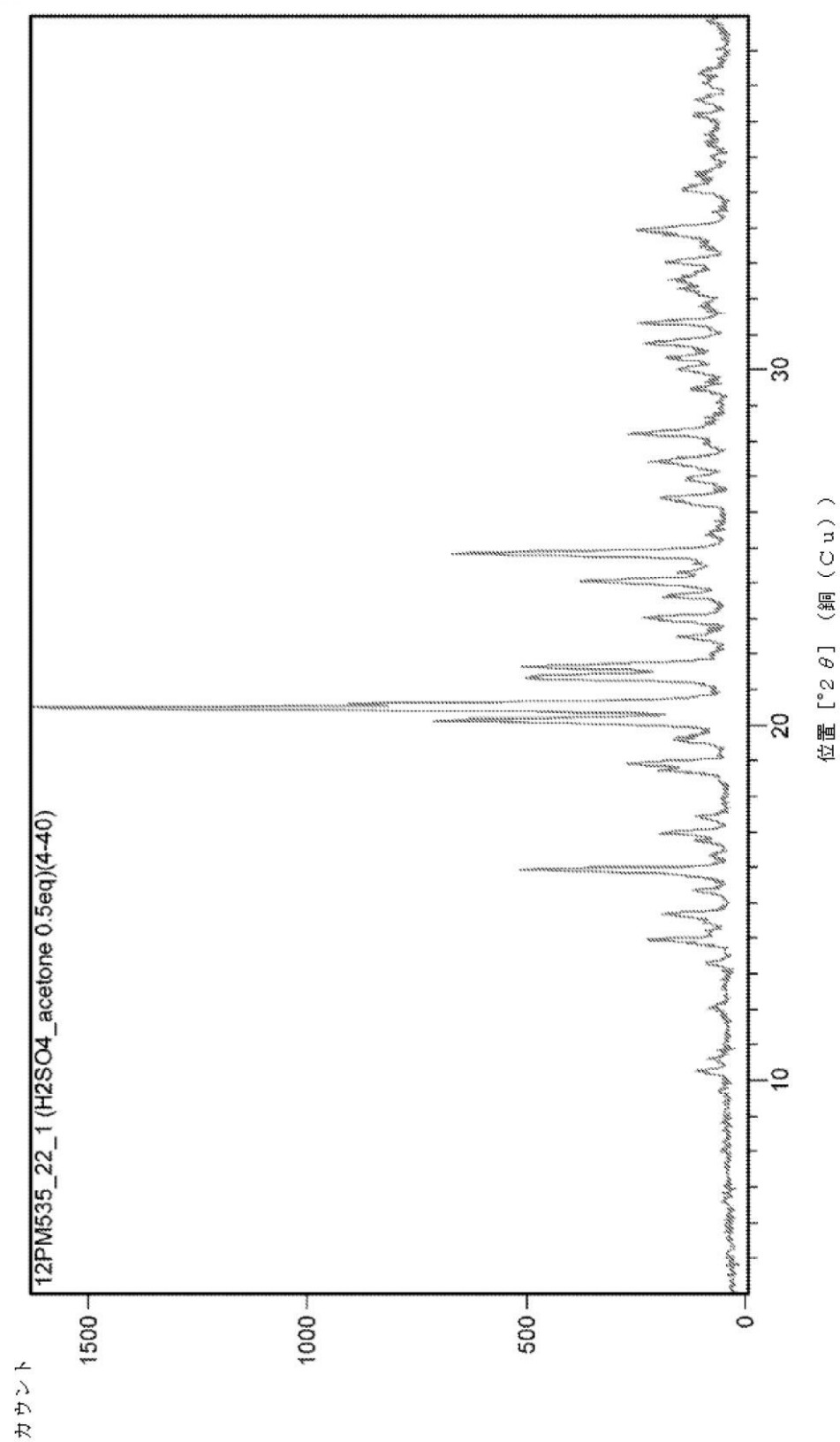
【図 18】

【図 18】



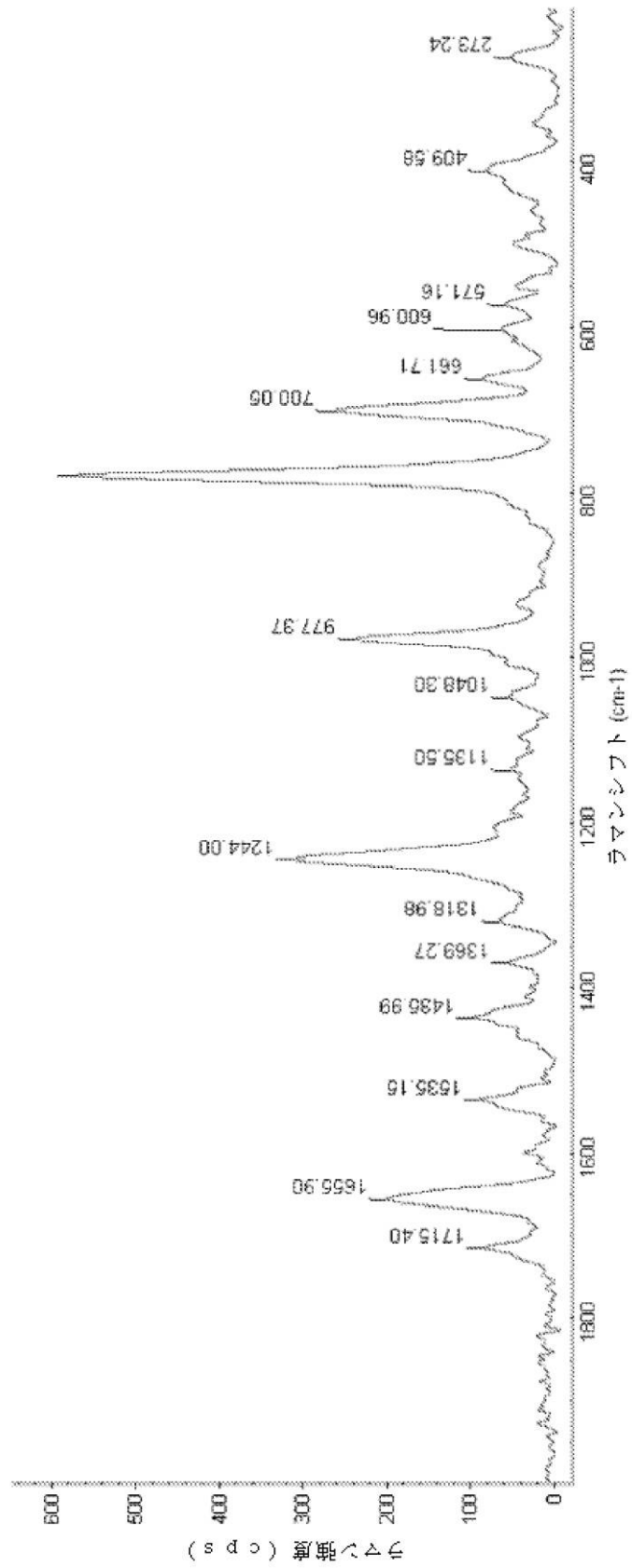
【図 19】

【図 19】



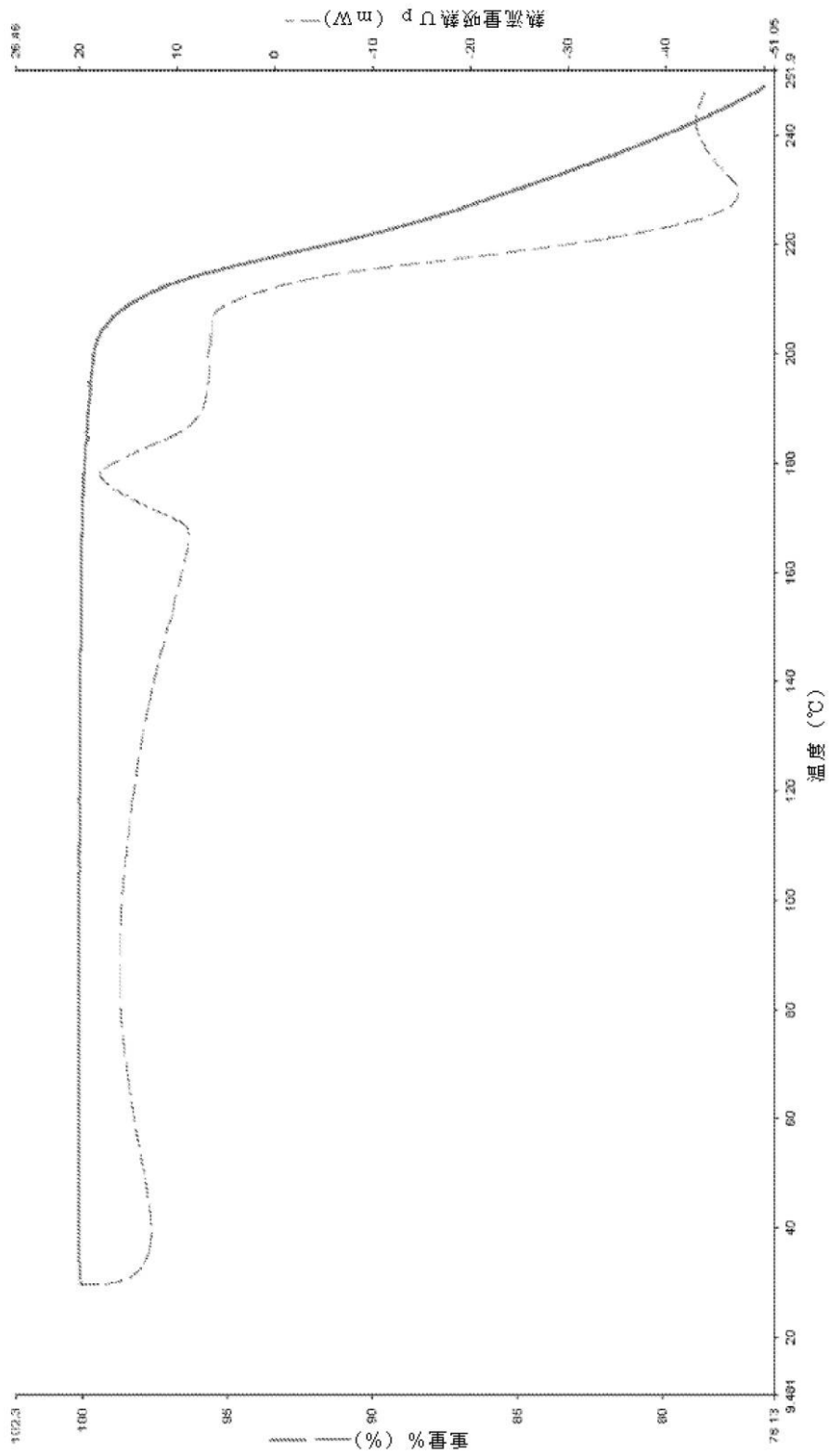
【図 20】

【図 20】



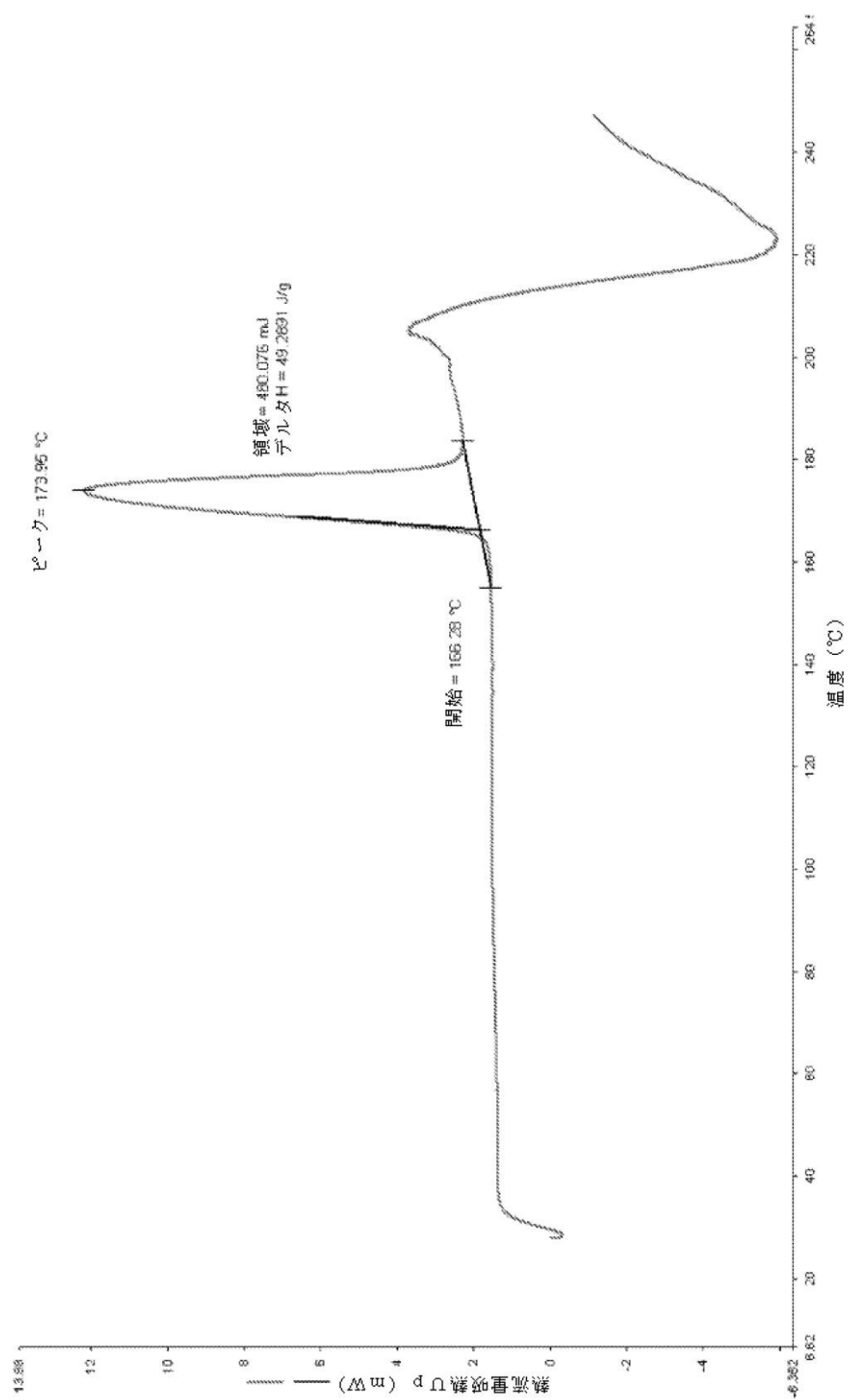
【図 2 1】

【図 2 1】



【図 2 2】

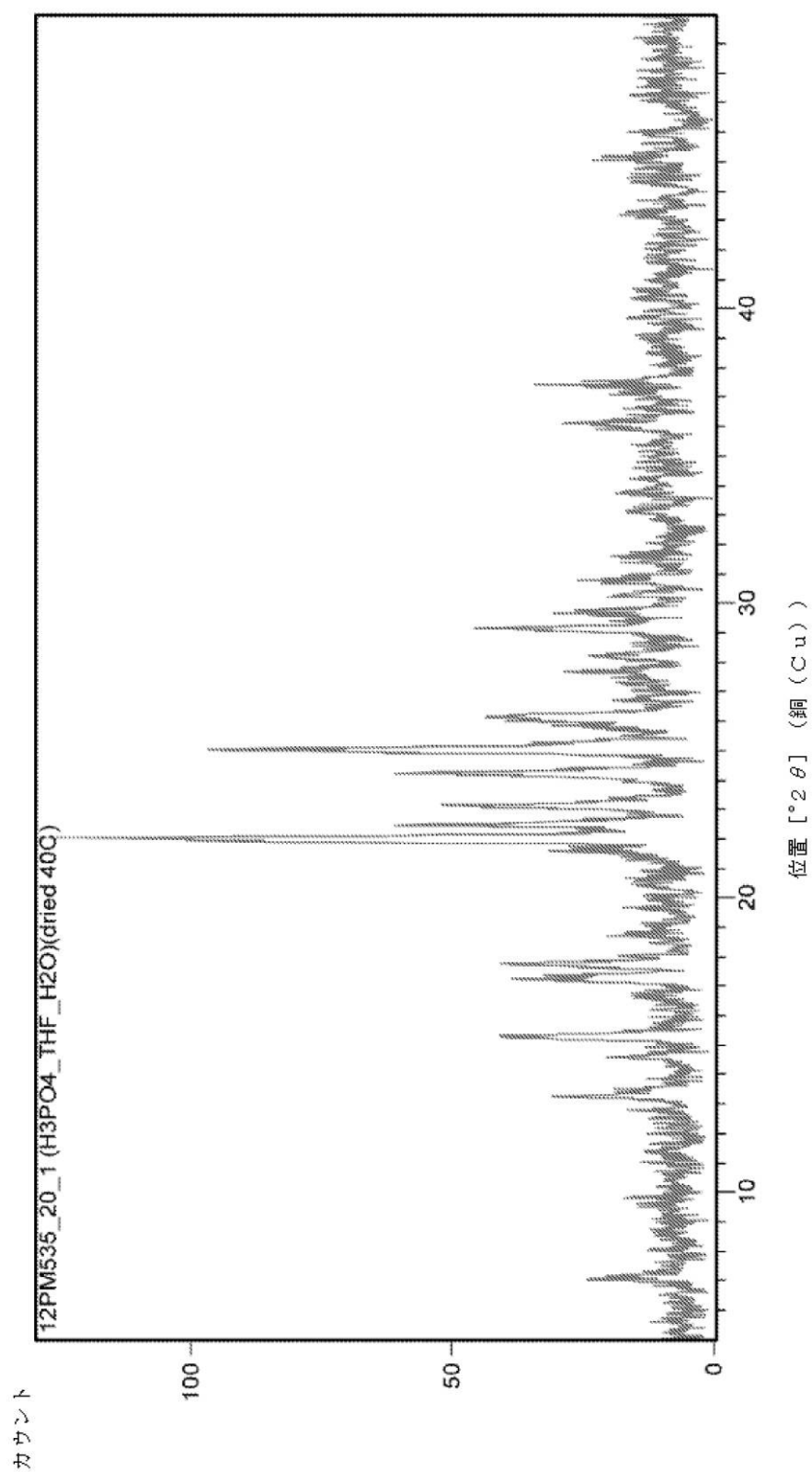
【図 2 2】





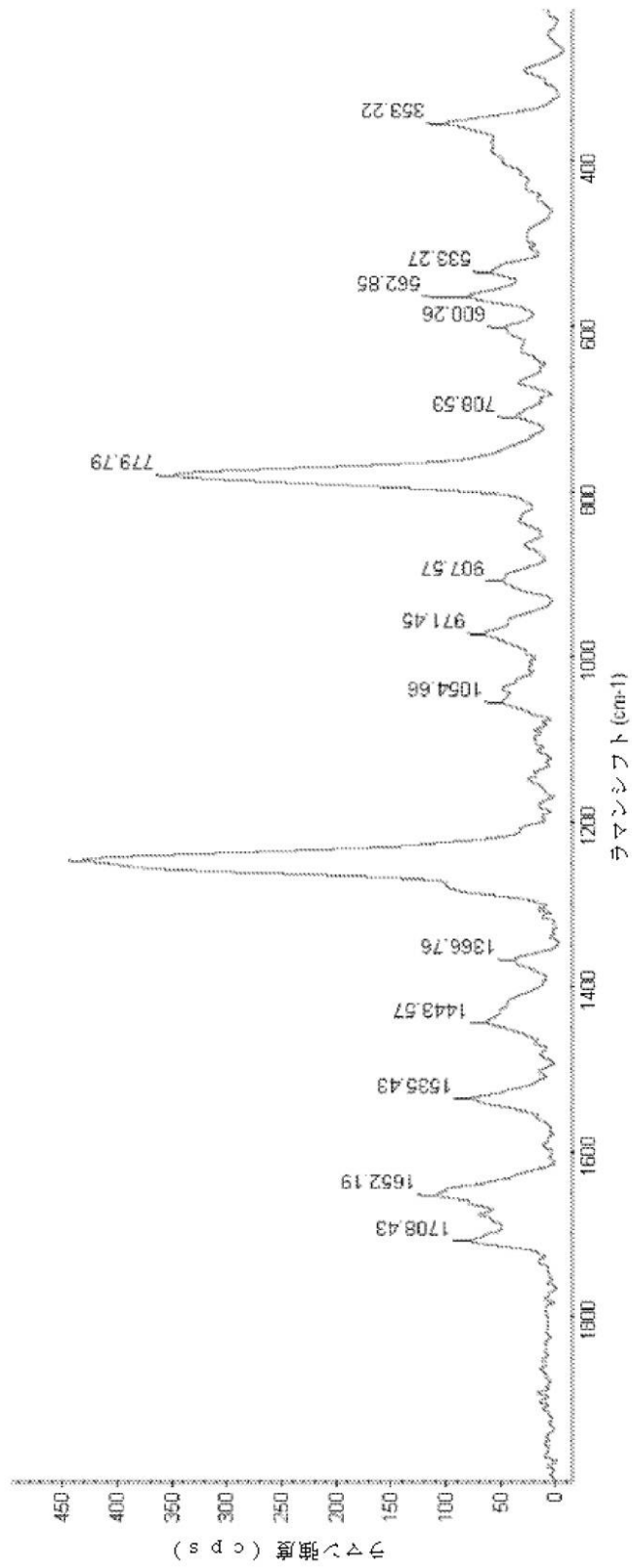
【図 23】

【図 23】



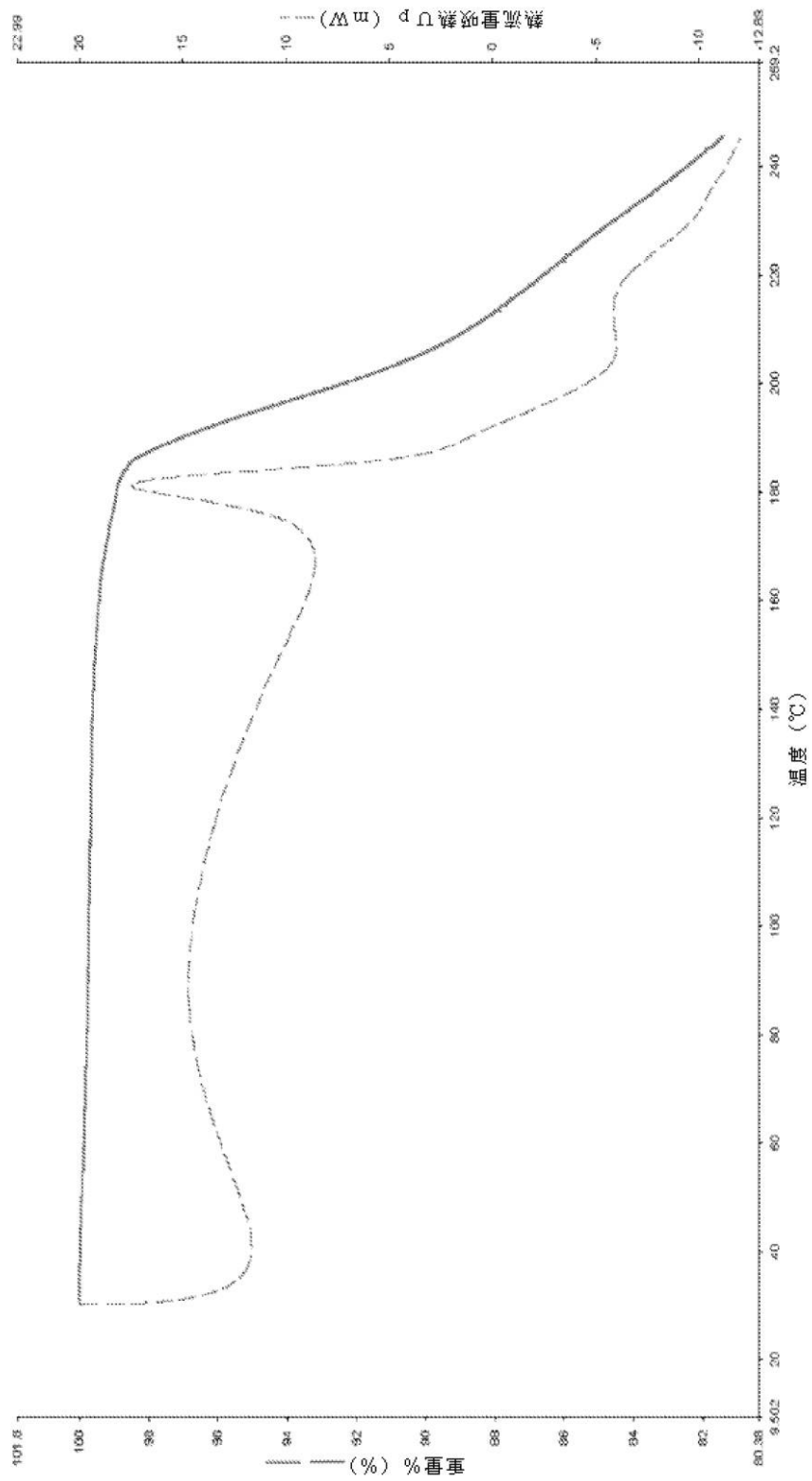
【図 24】

【図 24】



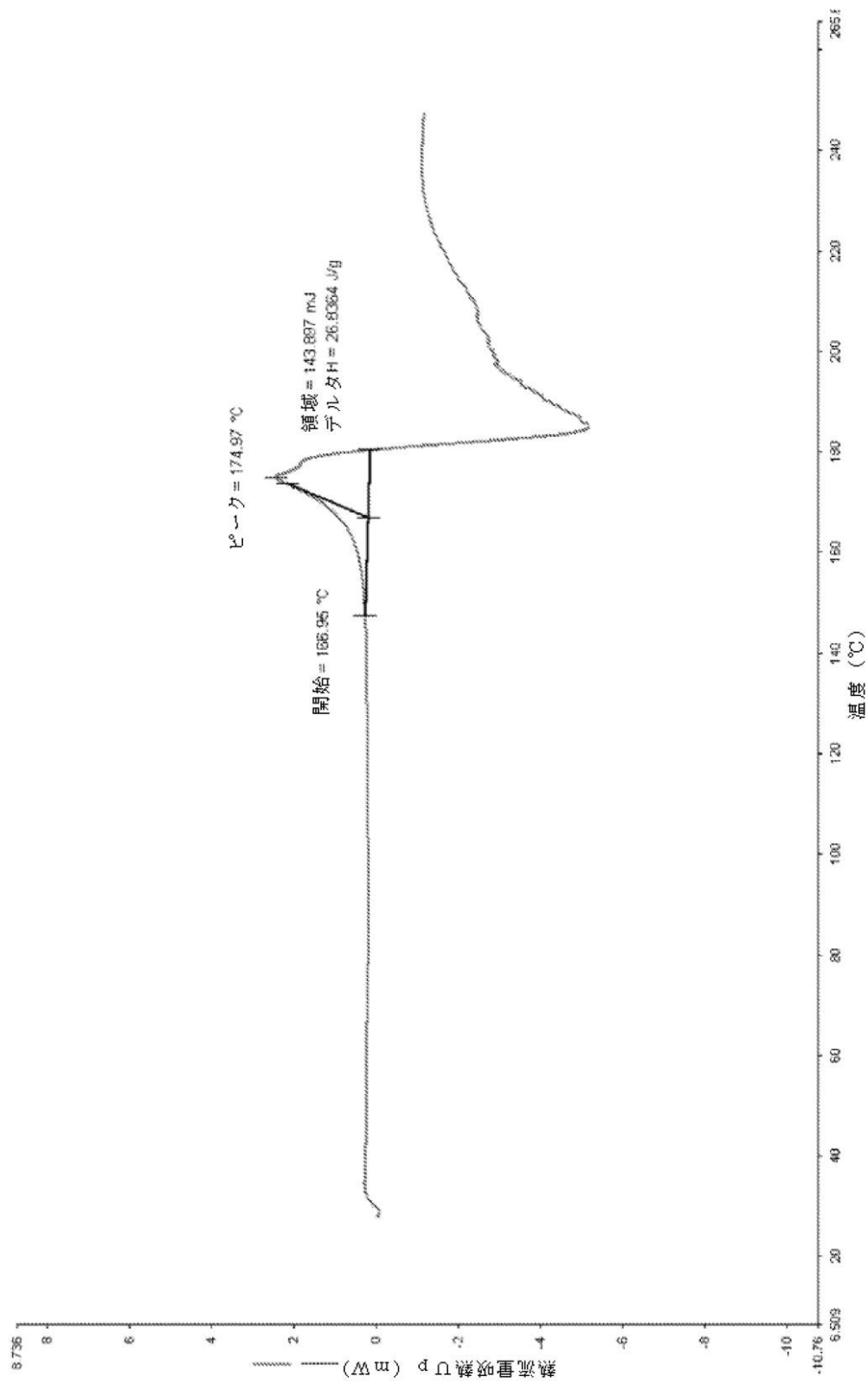
【図 25】

【図 25】



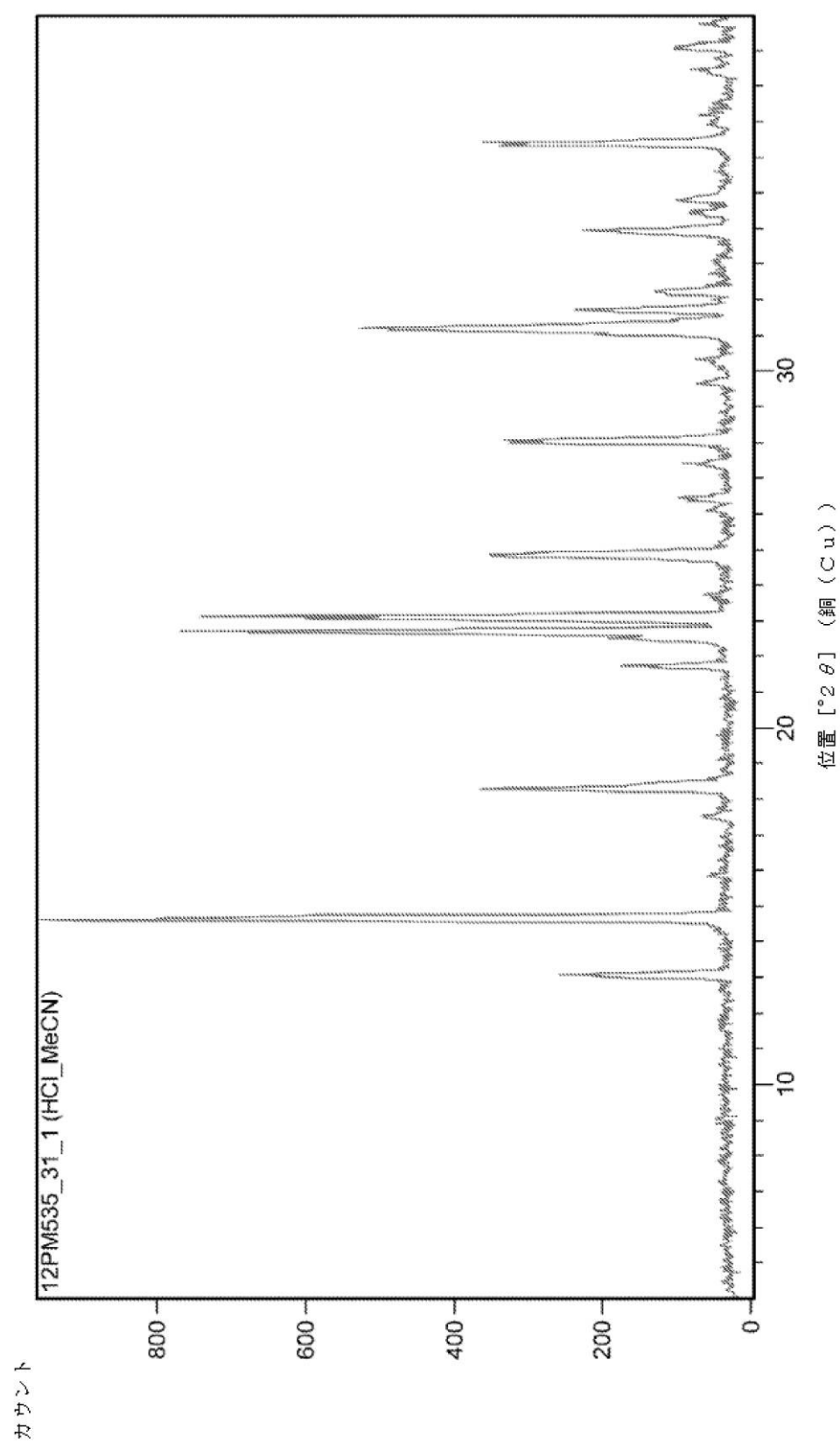
【図 26】

【図 26】



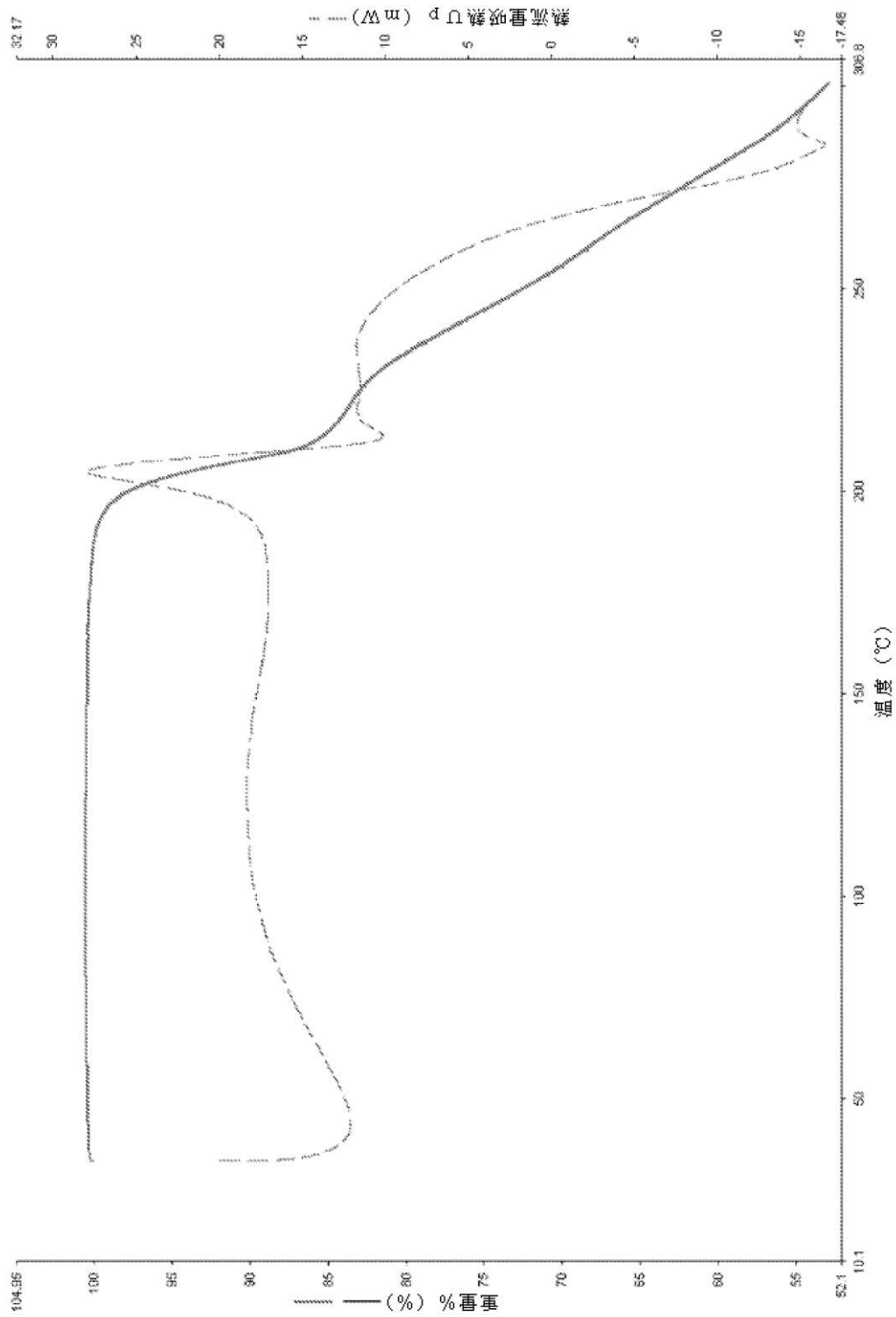
【図 27】

【図 27】



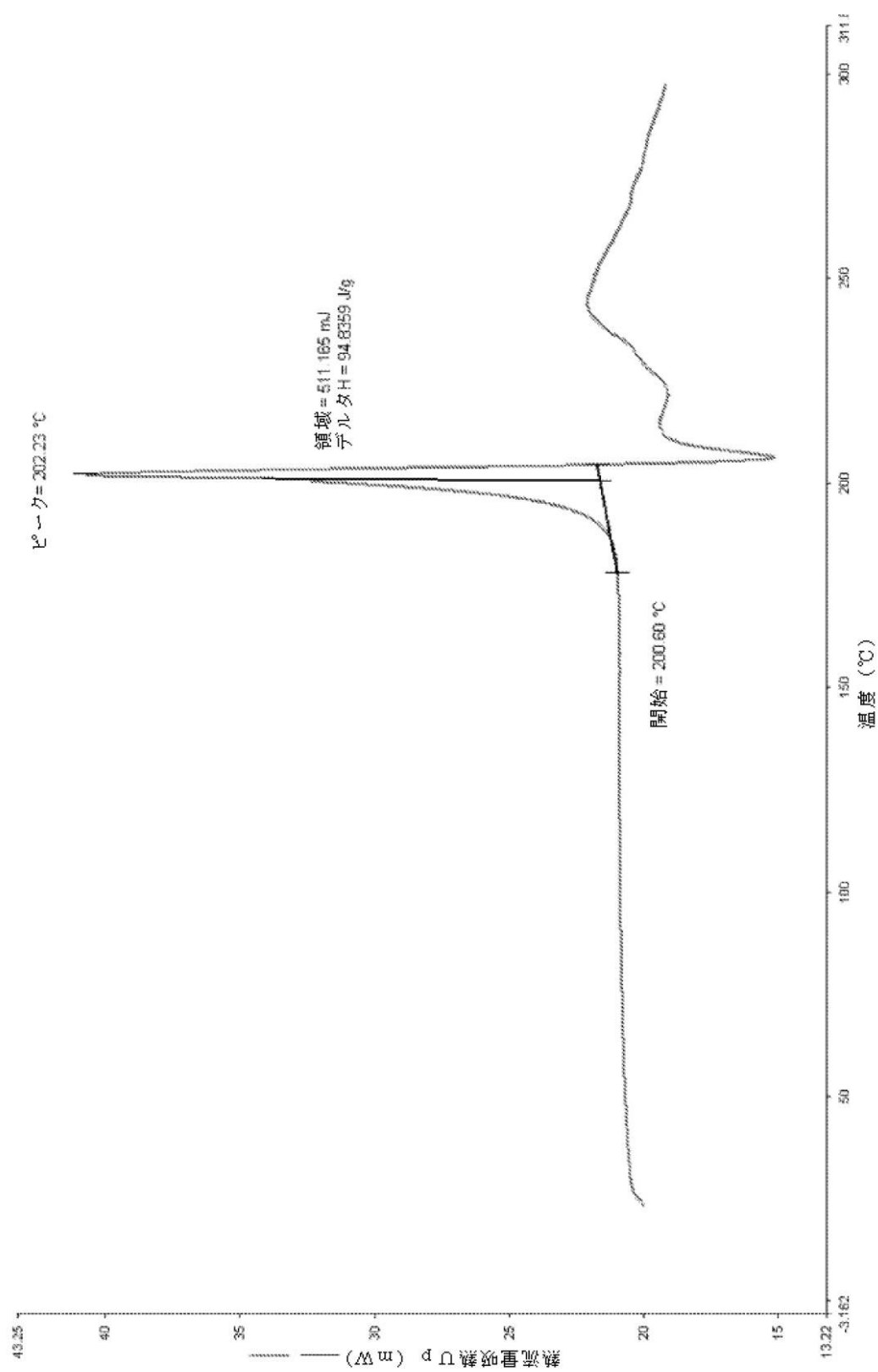
【図 28】

【図 28】



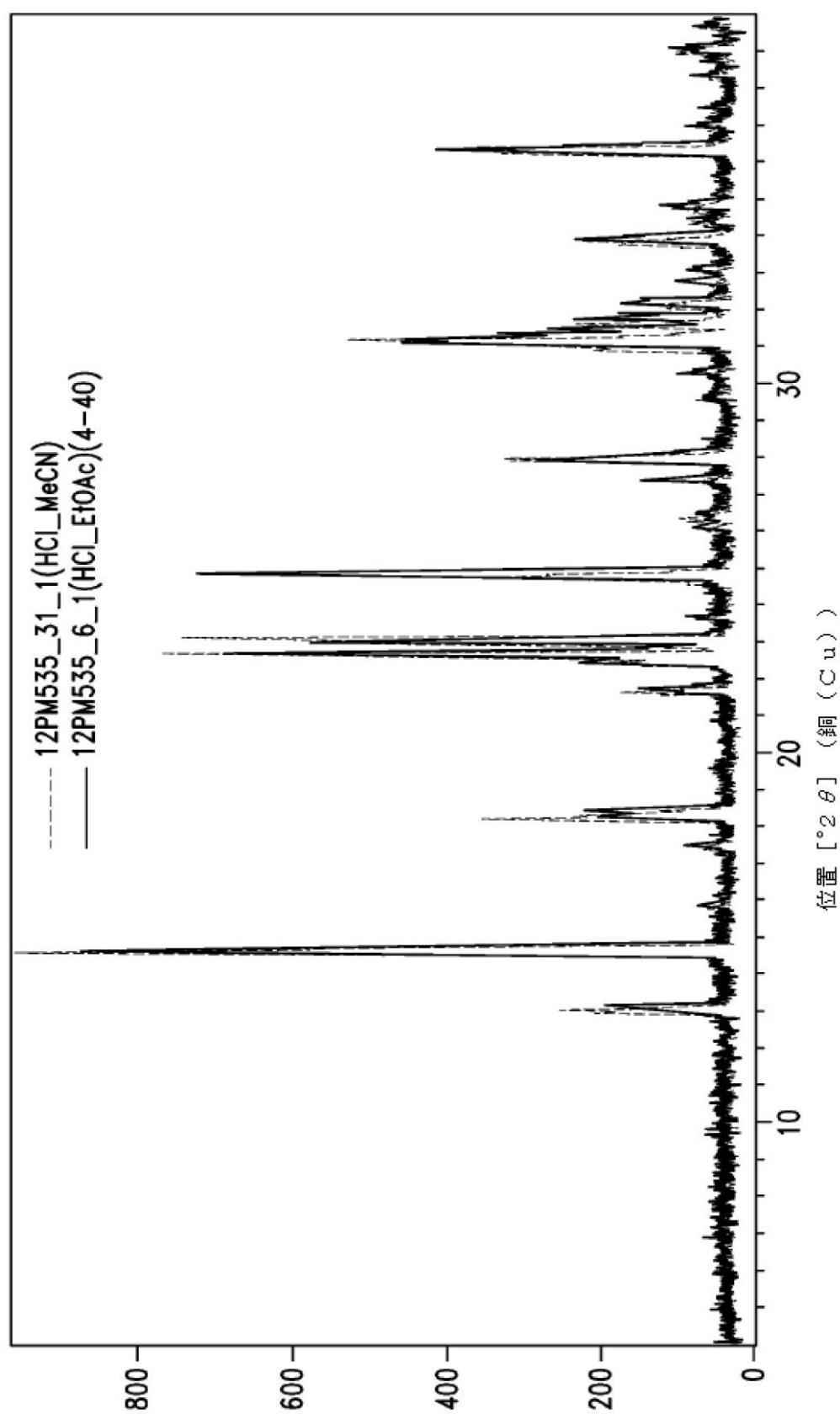
【図 29】

【図 29】



【図 30】

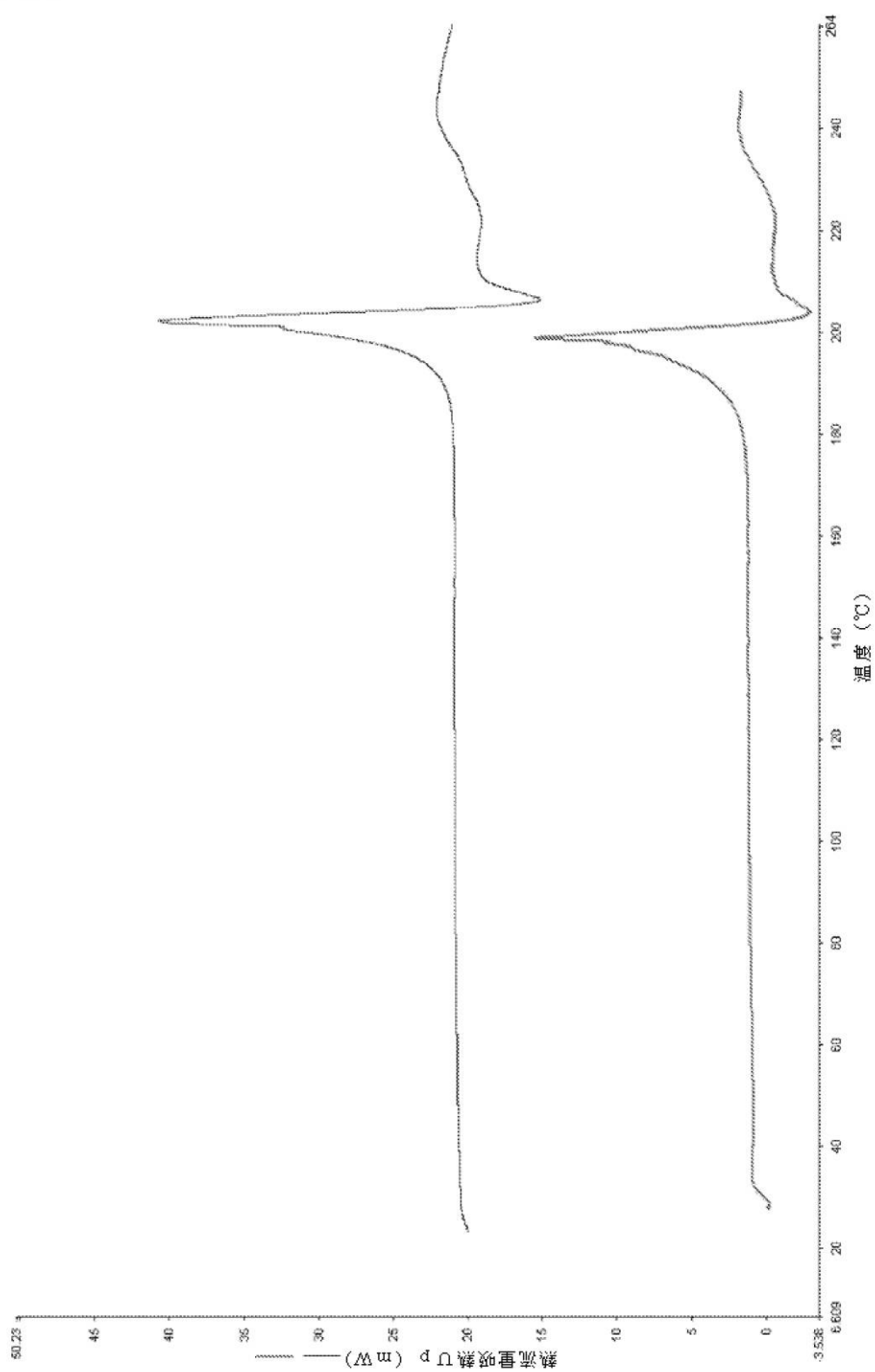
【図 30】





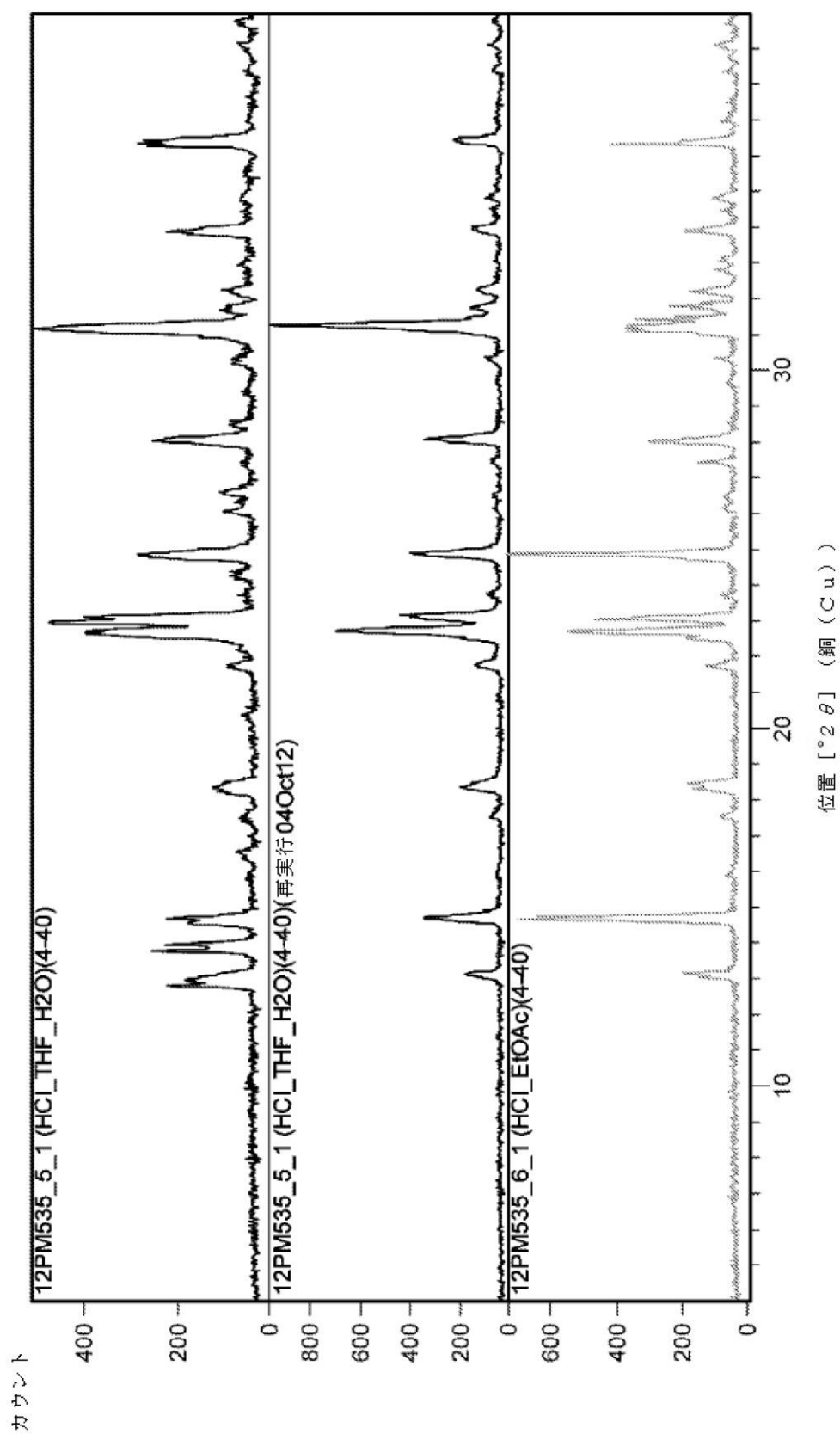
【図 3 1】

【図 3 1】



【 図 3 2 】

【 図 3 2 】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2014/015024

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D411/04 A61K31/506 A61K31/513 A61P31/12 A61P31/18  
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)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARTINS, FELIPE T. ET AL: "Lamivudine salts with improved solubilities", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 101, no. 6, 2012, pages 2143-2154, XP002728013, DOI: 10.1002/JPS.23117 page 2145; figure 2 ----- -/-	1,2,18, 96-99

☒ 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

30 July 2014

Date of mailing of the international search report

25/08/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, Didier

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/015024

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ELLENA, JAVIER ET AL: "Toward supramolecular architectures of the anti-HIV drug lamivudine: understanding the effect of the inclusion of water in a hydrochloride form", CRYSTENGCOMM, vol. 14, no. 7, 2012, pages 2373-2376, XP002728014, DOI: 10.1039/C2CE06303D page 2376, notes; compound 1 -----	1,2,26, 96-99
X	US 2003/013880 A1 (MURTHY K S KESHA [CA] ET AL) 16 January 2003 (2003-01-16) scheme 2; compound 7 -----	1,2,18, 96-99
A	WO 2010/082128 A1 (AUROBINDO PHARMA LTD [IN]; RAMA SHANKAR [IN]; VENNAPOREDDY RAVINDER RE) 22 July 2010 (2010-07-22) paragraph [0016]; claim 2 -----	1-99
A	WO 2012/137227 A2 (LAURUS LABS PRIVATE LTD [IN]; INDUKURI VENKATA SUNIL KUMAR [IN]; MUPPI) 11 October 2012 (2012-10-11) claims 31,33,35 -----	1-99

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2014/015024**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.:

**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/ US2014/ 015024

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

1. claims: 1-99

Lamivudine crystalline salts

1.1. claims: 2-17(completely); 1, 31-40, 96-99(partially)

Crystalline Form I of lamivudine hydrochloride

1.2. claims: 18-30(completely); 1, 31-40, 96-99(partially)

Crystalline Form II of lamivudine hydrochloride

1.3. claims: 41-60(completely); 75-77, 96-99(partially)

Crystalline Form I of lamivudine sulfate

1.4. claims: 61-74(completely); 75-77, 96-99(partially)

Crystalline Form II of lamivudine sulfate

1.5. claims: 78-95(completely); 96-99(partially)

Crystalline Form I of lamivudine phosphate

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/015024

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003013880 A1	16-01-2003	CA 2351049 A1 US 2003013880 A1	18-12-2002 16-01-2003
WO 2010082128 A1	22-07-2010	US 2011282046 A1 WO 2010082128 A1	17-11-2011 22-07-2010
WO 2012137227 A2	11-10-2012	CN 103282369 A EP 2697238 A2 US 2014094475 A1 WO 2012137227 A2	04-09-2013 19-02-2014 03-04-2014 11-10-2012

## フロントページの続き

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ダルジール, ショーン マーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94105, サンフランシスコ, ビール ストリート 400, アpartment 1901

(72)発明者 メニング, マーク マイケル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94115, サンフランシスコ, ウェブスター ストリート 1600, ユニット 408

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC87 DD29 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 GA05 GA07 GA15 MA01 MA04 NA03

ZA75 ZB33 ZC55