

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 29 年 1 月 19 日 (2017.1.19)

【公表番号】特表 2016-507569 (P2016-507569A)

【公表日】平成 28 年 3 月 10 日 (2016.3.10)

【年通号数】公開・登録公報 2016-015

【出願番号】特願 2015-557055 (P2015-557055)

【国際特許分類】

C 0 7 D 411/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 411/04 C S P

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 31/20

A 6 1 K 31/513

【手続補正書】

【提出日】平成 28 年 12 月 2 日 (2016.12.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

結晶形塩酸ラミブジンであって、

前記結晶形塩酸ラミブジンが、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、および  $24.9 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンを示すか、または  
前記結晶形塩酸ラミブジンが、 $13.8 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$  および  $31.1 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンを示し、

前記結晶形は任意で、

i) 水和されても溶媒和されてもならず；かつ / または

i i) モノヒドロクロリドである、

結晶形塩酸ラミブジン。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の結晶形塩酸ラミブジンであって、以下の特性：

a) 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  $24.9 \pm 0.3$ 、 $28.0 \pm 0.3$  および  $31.1 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む、または

b) 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  $24.9 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$  および  $32.2 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む、または

c) ラマンスペクトルが、約  $781 \pm 5$  および  $1671 \pm 5$  の波数値でピークを含む、または

d) ラマンスペクトルが、約  $285 \pm 5$ 、 $376 \pm 5$ 、 $501 \pm 5$ 、 $550 \pm 5$ 、 $60$

$4 \pm 5$ 、 $660 \pm 5$ 、 $708 \pm 5$ 、 $781 \pm 5$ 、 $995 \pm 5$ 、 $1133 \pm 5$ 、 $1174 \pm 5$ 、 $1360 \pm 5$ 、 $1425 \pm 5$ 、 $1535 \pm 5$ 、 $1611 \pm 5$  および  $1671 \pm 5$  の波数値でピークを含む、または

e) 示差走査熱量サーモグラムが、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、または

f) 約  $1.0\%$  以下の重量増加が、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示される、または

g) 前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $13.8 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $22.6 \pm 0.3$ 、 $28.1 \pm 0.3$  および  $31.1 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む、または

h) 前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $13.8 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $22.6 \pm 0.3$ 、 $28.1 \pm 0.3$ 、 $31.1 \pm 0.3$ 、 $33.9 \pm 0.3$  および  $36.5 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークを含む、または

i) X 線粉末回折パターンが、図 12 に示すものと実質的に同一である、または

j) 示差走査熱量サーモグラムが、約  $10$  / 分の走査速度で約  $203.3 \pm 0.5$  にて始まる吸熱を含む

のうちの少なくとも 1 つを含む、結晶形塩酸ラミブジン。

#### 【請求項 3】

請求項 1 または 2 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または溶媒にラミブジンを溶解させて溶液を形成することと；

前記懸濁液または前記溶液に塩酸を添加することと；

前記懸濁液または前記溶液を高温に任意に加熱することと；

前記任意の加熱後、前記懸濁液または前記溶液を冷却温度に任意に冷却することと；を含む方法。

#### 【請求項 4】

結晶形硫酸ラミブジン。

#### 【請求項 5】

請求項 4 に記載の結晶形硫酸ラミブジンであって、

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  $2\theta$  の値でピークを含み、かつ任意で、

a) 前記結晶形は、水和されても溶媒和されてもならず；かつ / または

b) 前記硫酸ラミブジンは、ヘミ硫酸塩、モノ硫酸塩または二硫酸塩である；あるいは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  $2\theta$  の値でピークを含み、かつ任意で、

前記結晶形は、水和物でも溶媒和物でもない、結晶形硫酸ラミブジン。

#### 【請求項 6】

請求項 4 または 5 に記載の結晶形硫酸ラミブジンであって、以下の特性：

a) 前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$  および  $24.1 \pm 0.3$  の角度  $2\theta$  の値でピークをさらに含む、および / または

b) 前記結晶形硫酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$  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、または

c) X 線粉末回折パターンが、図 15 に示すものと実質的に同一である、または

d) ラマンスペクトルが、約  $700 \pm 5$  および  $977 \pm 5$  の波数値でピークを含む、または

e) ラマンスペクトルが、約  $273 \pm 5$ 、 $410 \pm 5$ 、 $571 \pm 5$ 、 $601 \pm 5$ 、 $662 \pm 5$ 、 $700 \pm 5$ 、 $977 \pm 5$ 、 $1048 \pm 5$ 、 $1136 \pm 5$ 、 $1319 \pm 5$ 、 $136$

9 ± 5、1 4 3 6 ± 5、1 5 3 5 ± 5、1 6 5 5 ± 5、および 1 7 1 5 ± 5 の波数値でピークを含む、または

f) 示差走査熱量サーモグラムが、約 1 0 / 分の走査速度で約 2 0 7 . 2 ± 0 . 5 にて始まる吸熱を含む、または

g) 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 5 . 9 ± 0 . 3、2 0 . 1 ± 0 . 3、2 4 . 1 ± 0 . 3、2 4 . 8 ± 0 . 3 および 2 6 . 4 ± 0 . 3 の角度 2 θ の値でピークを含む、または

h) 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 5 . 9 ± 0 . 3、2 0 . 1 ± 0 . 3、2 1 . 6 ± 0 . 3、2 4 . 1 ± 0 . 3、2 4 . 8 ± 0 . 3 および 2 6 . 4 ± 0 . 3 の角度 2 θ の値でピークを含む、または

i) X 線粉末回折パターンが、図 1 9 に示すものと実質的に同一である、または

j) ラマンスペクトルが、約 9 7 7 ± 5 および 1 6 5 6 ± 5 の波数でピークを含む、または

k) ラマンスペクトルが、約 2 7 3 ± 5、4 1 0 ± 5、5 7 1 ± 5、6 0 1 ± 5、6 2 2 ± 5、9 7 7 ± 5、1 0 4 8 ± 5、1 1 3 6 ± 5、1 3 1 9 ± 5、1 3 6 9 ± 5、1 4 3 6 ± 5、1 5 3 5 ± 5、1 6 5 6 ± 5 および 1 7 1 5 ± 5 の波数でピークを含む、または

l) 示差走査熱量サーモグラムが、1 0 / 分の走査速度で約 1 6 6 . 3 ± 0 . 5 にて始まる吸熱を含む、  
のうちの少なくとも 1 つを含む、結晶形硫酸ラミブジン。

【請求項 7】

請求項 4 ~ 6 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または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；

前記溶液または前記懸濁液に硫酸を添加することと；

前記溶液または前記懸濁液を高温に任意に加熱することと；

前記任意の加熱後、前記溶液または前記懸濁液を冷却温度に任意に冷却することと；  
を含む方法。

【請求項 8】

結晶形リン酸ラミブジン。

【請求項 9】

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、1 5 . 3 ± 0 . 3、2 5 . 0 ± 0 . 3、および 2 6 . 1 ± 0 . 3 の角度 2 θ の値でピークを含み、任意で、前記結晶形は、水和されても溶媒和されてもいない、請求項 8 に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

【請求項 10】

請求項 8 または 9 に記載の結晶形リン酸ラミブジンであって、以下の特性：

a) 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、1 5 . 3 ± 0 . 3、2 5 . 0 ± 0 . 3、2 6 . 1 ± 0 . 3、2 9 . 1 ± 0 . 3 および 3 7 . 5 ± 0 . 3 の角度 2 θ の値でピークを含む、または

b) X 線粉末回折パターンが、図 2 3 に示すものと実質的に同一である、または

c) ラマンスペクトルが、約 7 8 0 ± 5 および 1 6 5 2 ± 5 の波数でピークを含む、または

d) ラマンスペクトルが、約 3 5 3 ± 5、5 3 3 ± 5、5 6 2 ± 5、6 0 0 ± 5、7 0 9 ± 5、7 8 0 ± 5、9 0 7 ± 5、9 7 1 ± 5、1 0 5 4 ± 5、1 3 6 7 ± 5、1 4 4 4 ± 5、1 5 3 5 ± 5、1 6 5 2 ± 5 および 1 7 0 8 ± 5 の波数でピークを含む、または

e) 示差走査熱量サーモグラムが、1 0 / 分の走査速度で約 1 6 7 ± 0 . 5 にて始まる吸熱を含む、  
のうちの少なくとも 1 つを含む、結晶形リン酸ラミブジン。

【請求項 11】

請求項 8 ~ 1 0 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と；  
前記任意の加熱後、前記溶液を冷却温度に任意に冷却することと；

を含む方法。

【請求項 1 2】

請求項 1、2、4～6 および 8～10 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。

【請求項 1 3】

HIV 感染の治療をそれを必要とする対象において行う方法において使用するための、  
請求項 1、2、4～6 および 8～10 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン塩を含む  
組成物または請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記方法は、治療上有効な量の前  
記結晶形ラミブジン塩または医薬組成物を前記対象に投与することを含む、組成物。

【請求項 1 4】

B 型肝炎感染の治療をそれを必要とする対象において行う方法において使用するための  
、請求項 1、2、4～6 および 8～10 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン塩を含  
む組成物または請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記方法は、治療上有効な量の  
前記結晶形ラミブジン塩または医薬組成物を前記対象に投与することを含む、組成物。

【請求項 1 5】

レトロウイルス感染の治療をそれを必要とする対象において行う方法において使用する  
ための、請求項 1、2、4～6 および 8～10 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン  
塩を含む組成物または請求項 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記方法は、治療上有効  
な量の前記結晶形ラミブジン塩または医薬組成物を前記対象に投与することを含む、組成  
物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

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。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

結晶形塩酸ラミブジン。

(項目 2)

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

(項目 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項目  
1～2 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目 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項目 3 に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目 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項目 4 に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目 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本のピークを含む項目2～5のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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本のピークを含む項目2～6のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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本のピークを含む項目2～7のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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、 $13.2 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $14.8 \pm 0.3$ 、 $17.6 \pm 0.3$ 、 $18.3 \pm 0.3$ 、 $18.5 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.7 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $23.7 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $31.1 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $31.4 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.2 \pm 0.3$ 、 $32.8 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $33.9 \pm 0.3$ 、 $34.8 \pm 0.3$ 、 $36.3 \pm 0.3$ 、および $39.1 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む項目2～8のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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項目2～9のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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項目2～10のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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項目11に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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項目2～12のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 1 4 )

約 1 0 / 分の走査速度で約 1 9 7 . 8 ± 0 . 5 度 ~ 約 2 0 0 . 6 ± 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項目 2 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 1 5 )

相対湿度 0 % から相対湿度 9 0 % で 2 5 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項目 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 1 6 )

水和されても溶媒和されてもいない項目 2 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 1 7 )

前記塩酸ラミブジンが、モノヒドロクロリドである項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 1 8 )

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

( 項目 1 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、1 3 . 8 ± 0 . 3、1 4 . 0 ± 0 . 3、および 3 1 . 1 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークを含む項目 1 または 1 8 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 2 0 )

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、2 2 . 6 ± 0 . 3 および 2 8 . 1 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークをさらに含む項目 1 9 に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 2 1 )

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、3 3 . 9 ± 0 . 3 および 3 6 . 5 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークをさらに含む項目 2 0 に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 2 2 )

前記結晶形塩酸ラミブジンの X 線粉末回折パターンが、1 2 . 8 ± 0 . 3、1 3 . 8 ± 0 . 3、1 4 . 0 ± 0 . 3、1 4 . 5 ± 0 . 3、1 4 . 7 ± 0 . 3、1 6 . 5 ± 0 . 3、1 7 . 5 ± 0 . 3、1 8 . 3 ± 0 . 3、2 1 . 8 ± 0 . 3、2 2 . 6 ± 0 . 3、2 3 . 0 ± 0 . 3、2 3 . 1 ± 0 . 3、2 4 . 3 ± 0 . 3、2 4 . 8 ± 0 . 3、2 6 . 1 ± 0 . 3、2 6 . 6 ± 0 . 3、2 8 . 1 ± 0 . 3、3 0 . 3 ± 0 . 3、3 1 . 1 ± 0 . 3、3 2 . 3 ± 0 . 3、3 3 . 9 ± 0 . 3、3 6 . 3 ± 0 . 3、3 6 . 5 ± 0 . 3、3 8 . 4 ± 0 . 3、および 3 9 . 1 ± 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 本のピークを含む項目 1 または項目 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 2 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、1 2 . 8 ± 0 . 3、1 3 . 8 ± 0 . 3、1 4 . 0 ± 0 . 3、1 4 . 5 ± 0 . 3、1 4 . 7 ± 0 . 3、1 6 . 5 ± 0 . 3、1 7 . 5 ± 0 . 3、1 8 . 3 ± 0 . 3、2 1 . 8 ± 0 . 3、2 2 . 6 ± 0 . 3、2 3 . 0 ± 0 . 3、2 3 . 1 ± 0 . 3、2 4 . 3 ± 0 . 3、2 4 . 8 ± 0 . 3、2 6 . 1 ± 0 . 3、2 6 . 6 ± 0 . 3、2 8 . 1 ± 0 . 3、3 0 . 3 ± 0 . 3、3 1 . 1 ± 0 . 3、3 2 . 3 ± 0 . 3、3 3 . 9 ± 0 . 3、3 6 . 3 ± 0 . 3、3 6 . 5 ± 0 . 3、3 8 . 4 ± 0 . 3、および 3 9 . 1 ± 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 1 0 本のピークを含む項目 1 または項目 1 8 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

( 項目 2 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、1 2 . 8 ± 0 . 3、1 3 . 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2°の値で少なくとも20本のピークを含む項目1または項目18～23のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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2°の値でピークを含む項目1または項目18～24のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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項目1または項目18～25のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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項目1または項目18～26のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目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項目1または項目18～27のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目29)

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

(項目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項目1または項目18～29のいずれか1項に記載の結晶形塩酸ラミブジン。

(項目31)

項目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。

(項目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項目31に記載の方法。

(項目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項目32に記載の方法。

(項目34)

項目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。

(項目 3 5)

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項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

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項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

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。

(項目 3 8)

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項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

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項目 3 7～3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記塩酸ラミブジンが、塩酸ラミブジン多形 I I 型である項目 3 7～3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 1)

結晶形硫酸ラミブジン。

(項目 4 2)

前記結晶形硫酸ラミブジンが、硫酸ラミブジン多形 I 型である項目 4 1 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目 4 3)

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項目 4 1～4 2 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目 4 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、 $16.0 \pm 0.3$  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項目 4 3 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目 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、 $27.0 \pm 0.3$  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項目 4 4 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目 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、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.4 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.6 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $27.9 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、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 本のピークを含む項目 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。

(項目 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、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.4 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.6 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $27.9 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、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本のピークを含む項目41～46のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目48)

前記結晶形硫酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.4 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.6 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $27.9 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、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本のピークを含む項目41～47のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目49)

前記結晶形硫酸ラミブジンのX線粉末回折パターンが、 $9.8 \pm 0.3$ 、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.5 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $16.0 \pm 0.3$ 、 $16.4 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $19.0 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.2 \pm 0.3$ 、 $20.7 \pm 0.3$ 、 $21.4 \pm 0.3$ 、 $21.7 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.1 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.6 \pm 0.3$ 、 $24.9 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $27.0 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $27.9 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.8 \pm 0.3$ 、 $32.1 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.8 \pm 0.3$ 、 $35.0 \pm 0.3$ 、 $35.6 \pm 0.3$ 、 $36.4 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および $38.0 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む項目41～48のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目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項目41～49のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目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項目41～50のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目52)

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 $1715 \pm 5$ の波数値でピークをさらに含むラマンスペクトルを示す項目51に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目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項目41～52のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目54)

約 10 / 分の走査速度で約 207 . 2 ± 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項目 4 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

°。

( 項目 5 5 )

水和されても溶媒和されてもいない項目 4 1 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

( 項目 5 6 )

ヘミ硫酸塩、モノ硫酸塩、または二硫酸塩である項目 4 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

( 項目 5 7 )

モノ硫酸塩である項目 4 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

( 項目 5 8 )

項目 4 1 ~ 5 7 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。

( 項目 5 9 )

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項目 5 8 に記載の方法。

( 項目 6 0 )

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項目 5 9 に記載の方法。

( 項目 6 1 )

前記結晶形硫酸ラミブジンが、硫酸ラミブジン多形 I I 型である項目 4 1 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

( 項目 6 2 )

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 ± 0 . 3、20 . 1 ± 0 . 3、および 24 . 8 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークを含む項目 4 1 または 6 1 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

( 項目 6 3 )

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 ± 0 . 3 および 26 . 4 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークをさらに含む項目 6 2 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

°。

( 項目 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、20 . 6 ± 0 . 3 および 21 . 6 ± 0 . 3 の角度 2 の値でピークをさらに含む項目 6 3 に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

°。

( 項目 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、10 . 3 ± 0 . 3、12 . 1 ± 0 . 3、13 . 3 ± 0 . 3、14 . 0 ± 0 . 3、14 . 7 ± 0 . 3、15 . 4 ± 0 . 3、15 . 9 ± 0 . 3、17 . 0 ± 0 . 3、17 . 4 ± 0 . 3、18 . 7 ± 0 . 3、18 . 9 ± 0 . 3、19 . 6 ± 0 . 3、20 . 1 ± 0 . 3、20 . 5 ± 0 . 3、20 . 6 ± 0 . 3、21 . 3 ± 0 . 3、21 . 6 ± 0 . 3、22 . 5 ± 0 . 3、23 . 0 ± 0 . 3、23 . 6 ± 0 . 3、24 . 1 ± 0 . 3、24 . 8 ± 0 . 3、26 . 4 ± 0 . 3、26 . 9 ± 0 . 3、27 . 4 ± 0 . 3、28 . 2 ± 0 . 3、29 . 5 ± 0 . 3、30 . 0 ± 0 . 3、30 . 3 ± 0 . 3、30 . 8 ± 0 . 3、31 . 3 ± 0 . 3、32 . 6 ± 0 . 3、33 . 1 ± 0 . 3、34 . 0 ± 0 . 3、35 . 1 ± 0 . 3、35 . 5 ± 0 . 3、37 . 2 ± 0 . 3、37 . 6 ± 0 . 3、および 38 . 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 本のピークを含む項目 4 1 または項目 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。

## (項目 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、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $12.1 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $15.9 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $17.4 \pm 0.3$ 、 $18.7 \pm 0.3$ 、 $18.9 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.1 \pm 0.3$ 、 $20.5 \pm 0.3$ 、 $20.6 \pm 0.3$ 、 $21.3 \pm 0.3$ 、 $21.6 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.0 \pm 0.3$ 、 $23.6 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.8 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $26.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $34.0 \pm 0.3$ 、 $35.1 \pm 0.3$ 、 $35.5 \pm 0.3$ 、 $37.2 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、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本のピークを含む項目41または項目61～65のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

## (項目 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、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $12.1 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $15.9 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $17.4 \pm 0.3$ 、 $18.7 \pm 0.3$ 、 $18.9 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.1 \pm 0.3$ 、 $20.5 \pm 0.3$ 、 $20.6 \pm 0.3$ 、 $21.3 \pm 0.3$ 、 $21.6 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.0 \pm 0.3$ 、 $23.6 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.8 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $26.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $34.0 \pm 0.3$ 、 $35.1 \pm 0.3$ 、 $35.5 \pm 0.3$ 、 $37.2 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、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本のピークを含む項目41または項目61～66のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

## (項目 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、 $10.3 \pm 0.3$ 、 $12.1 \pm 0.3$ 、 $13.3 \pm 0.3$ 、 $14.0 \pm 0.3$ 、 $14.7 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 0.3$ 、 $15.9 \pm 0.3$ 、 $17.0 \pm 0.3$ 、 $17.4 \pm 0.3$ 、 $18.7 \pm 0.3$ 、 $18.9 \pm 0.3$ 、 $19.6 \pm 0.3$ 、 $20.1 \pm 0.3$ 、 $20.5 \pm 0.3$ 、 $20.6 \pm 0.3$ 、 $21.3 \pm 0.3$ 、 $21.6 \pm 0.3$ 、 $22.5 \pm 0.3$ 、 $23.0 \pm 0.3$ 、 $23.6 \pm 0.3$ 、 $24.1 \pm 0.3$ 、 $24.8 \pm 0.3$ 、 $26.4 \pm 0.3$ 、 $26.9 \pm 0.3$ 、 $27.4 \pm 0.3$ 、 $28.2 \pm 0.3$ 、 $29.5 \pm 0.3$ 、 $30.0 \pm 0.3$ 、 $30.3 \pm 0.3$ 、 $30.8 \pm 0.3$ 、 $31.3 \pm 0.3$ 、 $32.6 \pm 0.3$ 、 $33.1 \pm 0.3$ 、 $34.0 \pm 0.3$ 、 $35.1 \pm 0.3$ 、 $35.5 \pm 0.3$ 、 $37.2 \pm 0.3$ 、 $37.6 \pm 0.3$ 、および $38.4 \pm 0.3$ の角度 $2\theta$ の値でピークを含む項目41または項目61～67のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

## (項目 6 9)

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項目41または項目61～68のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

## (項目 7 0)

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項目41または項目61～69のいずれか1項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

## (項目 7 1)

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項目70に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

## (項目 7 2)

10 / 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項目 41 または項目 61 ~ 71 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目 73)

10 / 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項目 41 または項目 61 ~ 72 のいずれか 1 項に記載の結晶形硫酸ラミブジン。

(項目 74)

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

(項目 75)

項目 41 または項目 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。

(項目 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項目 75 に記載の方法。

(項目 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項目 76 に記載の方法。

(項目 78)

結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 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 型である項目 78 に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 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項目 78 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 81)

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項目 80 に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 82)

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 本のピークを含む項目 78 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 83)

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 本のピークを含む項目 78 ~ 82 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 84)

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 本のピークを含む項目 78 ~ 83 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 85)

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項目 78 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 86)

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項目 78 ~ 85 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 87)

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項目 78 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 88)

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項目 87 に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 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項目 78 ~ 88 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 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項目 78 ~ 89 のいずれか 1 項に記載の結晶形リン酸ラミブジン。

(項目 91)

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

(項目 92)

項目 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とを含む方法。

(項目 93)

前記リン酸が、オルトリン酸を含む項目 9 2 に記載の方法。

( 項目 9 4 )

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項目 9 2 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 9 5 )

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 2 4 時間繰り返すことを含む項目 9 4 に記載の方法。

( 項目 9 6 )

項目 1 ~ 3 0、4 1 ~ 5 7、6 1 ~ 7 4、7 8 ~ 9 1 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。

( 項目 9 7 )

H I V 感染の治療方法であって、

項目 1 ~ 3 0、4 1 ~ 5 7、6 1 ~ 7 4、7 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン塩または項目 9 6 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。

( 項目 9 8 )

B 型肝炎感染の治療方法であって、

項目 1 ~ 3 0、4 1 ~ 5 7、6 1 ~ 7 4、7 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン塩または項目 9 6 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。

( 項目 9 9 )

レトロウイルス感染の治療方法であって、

項目 1 ~ 3 0、4 1 ~ 5 7、6 1 ~ 7 4、7 8 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の結晶形ラミブジン塩または項目 9 6 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。