(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2010-502565
(P2010-502565A)
(43)公表日　平成22年1月28日(2010.1.28)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 9/19	(2006.01)	A61K	9/19	4C076
A61K 47/40	(2006.01)	A61K	47/40	4C086
A61K 47/02	(2006.01)	A61K	47/02	
A61K 47/20	(2006.01)	A61K	47/20	
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 19 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-508637 (P2009-508637)
(86)(22)出願日　平成19年8月29日 (2007.8.29)
(85)翻訳文提出日　平成21年2月25日 (2009.2.25)
(86)国際出願番号　PCT/JP2007/067244
(87)国際公開番号　WO2008/026765
(87)国際公開日　平成20年3月6日 (2008.3.6)
(31)優先権主張番号　特願2006-233668 (P2006-233668)
(32)優先日　平成18年8月30日 (2006.8.30)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(71)出願人　503062312
アスビオファーマ株式会社
東京都港区赤坂二丁目９番１１号
(74)代理人　100083301
弁理士　草間　攻
(72)発明者　小野　哲
群馬県館林市赤土町８０７－１　２－Ｄ

Ｆターム(参考)　4C076 AA29 BB11 CC01 CC04 CC11
CC21 DD09 DD24 DD38 DD43
DD49 DD55 DD60 DD67 EE23
EE39 EE41 FF33 GG47
4C086 AA10 BC50 MA03 MA05 MA44
MA66 NA04 ZA06 ZA08 ZA15
ZA36 ZA45 ZB11 ZC35

最終頁に続く

(54)【発明の名称】凍結乾燥製剤

(57)【要約】
（２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として、安定に含有する凍結乾燥製剤の提供であり、上記の化合物またはその薬理学的に許容される塩を活性成分として含有する凍結乾燥製剤であって、
（ａ）亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸塩、α－チオグリセリンおよびシステイン類から選択される少なくとも１種、及び
（ｂ）β－シクロデキストリン誘導体、
を含有することを特徴とする凍結乾燥製剤である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノールまたはその薬理学的に許容される塩を活性成分として含有する凍結乾燥製剤であって、
（ａ）亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸塩、α－チオグリセリンおよびシステイン類から選択される抗酸化剤の少なくとも１種、及び
（ｂ）β－シクロデキストリン誘導体、
を含有することを特徴とする凍結乾燥製剤。
【請求項２】
（ａ）亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、α－チオグリセリン、Ｌ－システイン塩酸塩一水和物およびＬ－システインから選択される抗酸化剤の少なくとも１種を含有する請求項１に記載の凍結乾燥製剤。
【請求項３】
（ａ）亜硫酸水素ナトリウムを含有する請求項１に記載の凍結乾燥製剤。
【請求項４】
抗酸化剤の量が、活性成分に対して０．０５～２倍量（重量比）である請求項１に記載の凍結乾燥製剤。
【請求項５】
活性成分に対して０．１～１．０倍量（重量比）の亜硫酸水素ナトリウムを含有する請求項３に記載の凍結乾燥製剤。
【請求項６】
β－シクロデキストリン誘導体が、β－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩またはヒドロキシプロピルβ－シクロデキストリンである請求項１に記載の凍結乾燥製剤。
【請求項７】
β－シクロデキストリン誘導体の量が、活性成分に対して、活性成分：β－シクロデキストリン誘導体として、１：４～１：８（モル比）である請求項１～６のいずれかに記載の凍結乾燥製剤。
【請求項８】
β－シクロデキストリン誘導体の量が、活性成分に対して、活性成分：β－シクロデキストリン誘導体として、１：５～１：６（モル比）である請求項７に記載の凍結乾燥製剤。
【請求項９】
さらに賦形剤を含有する請求項１に記載の凍結乾燥製剤。
【請求項１０】
賦形剤が、マルトース、精製白糖、マンニトール、トレハロース及び乳糖から選ばれる少なくとも１種である請求項９に記載の凍結乾燥製剤。
【請求項１１】
活性成分として（２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノールまたはその薬理学的に許容される塩、活性成分に対して０．１～１．０倍量（重量比）の亜硫酸水素ナトリウム、及び、活性成分に対して、活性成分：β－シクロデキストリン誘導体が１：４～１：８（モル比）のβ－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩を含有する凍結乾燥製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、虚血性疾患及び神経変性疾患に基づく症状、痙攣、癲癇及び偏頭痛由来の症状並びに糖尿病、動脈硬化、炎症性疾患に起因する各種症状の改善、治療作用を有する（

２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノールまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する凍結乾燥製剤に関する。

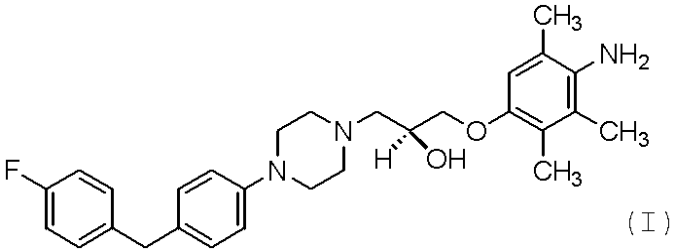
【背景技術】

【０００２】

次式（Ｉ）：

【０００３】

【化１】



（Ｉ）

【０００４】

で示される（２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノールまたはその薬理学的に許容される塩は、ニューロンのＮａ$^{+}$及びT-type Ｃａ$^{2+}$チャネルブロッキング作用を有するばかりでなく、抗酸化活性作用を有することから、虚血性疾患及び神経変性疾患に基づく症状、痙攣、癲癇及び偏頭痛由来の症状並びに糖尿病、動脈硬化、炎症性疾患に起因する各種症状の改善、治療作用を有する化合物である。特に、このジメタンスルホン酸塩は、臨床的に興味がもたれている化合物である（特許文献１、及び非特許文献１）。

【０００５】

ところでこの化合物及びその薬理学的に許容される塩は、中性付近での溶解度が極めて低いものであり、また溶液中での安定性も良好なものではない。この化合物の臨床的な想定投与量や、望ましい製剤形態を考慮した場合には、５ｍｇ／ｍＬ以上の溶解度が必要となる。しかしながら、中性付近での溶解度が極めて低いものであることから、通常の製剤化技術による注射剤としての開発は、困難なものであった。

【０００６】

また、注射剤として開発する場合には、投与時における製剤の刺激性を回避することは勿論のこと、製造中或いは保存中においても、含有される有効成分の安定性が確保されていなければならない。特に薬剤の緊急投与が必要である急性の虚血性疾患などの治療薬として用いるために、上記化合物及びその薬理学的に許容される塩を安定に含有する液状製剤としての注射製剤、更に、液状製剤に代わる用時調製型の製剤として、上記化合物及びその薬理学的に許容される塩を安定に含有する凍結乾燥製剤の開発が望まれていた。

【特許文献１】国際公開ＷＯ９９／２３０７２号公報

【非特許文献１】J. Med. Chem., 2000, 43, 3372-3376

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

したがって本発明は、上記式（Ｉ）で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として、安定に含有する凍結乾燥製剤を提供することを課題とする。

【０００８】

かかる課題を解決するために、本発明者は鋭意検討した結果、上記式（Ｉ）で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩と共に、特定の抗酸化剤を配合し、それにβ－シクロデキストリン誘導体からなる特異的な溶解補助剤を配合した凍結乾燥製剤が、製剤自体安定なものであると共に、さらに用時調製時に溶解状態が安定した均一な液状製剤となることを新規に見出し、本発明を完成させるに至った。

【課題を解決するための手段】
【０００９】
したがって、本発明は、その基本的態様として、
（１）式（Ｉ）で示される（２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノールまたはその薬理学的に許容される塩を活性成分として含有する凍結乾燥製剤であって、
（ａ）亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸塩、α－チオグリセリンおよびシステイン類から選択される抗酸化剤の少なくとも１種、及び
（ｂ）β－シクロデキストリン誘導体、
を含有することを特徴とする凍結乾燥製剤である。
【００１０】
より具体的な本発明は、
（２）（ａ）亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、α－チオグリセリン、Ｌ－システイン塩酸塩一水和物およびＬ－システインから選択される少なくとも１種を含有する上記（１）の凍結乾燥製剤；
（３）（ａ）亜硫酸水素ナトリウムを含有する上記（１）に記載の凍結乾燥製剤；
（４）抗酸化剤の量が、活性成分に対して０．０５～２倍量（重量比）である上記（１）に記載の凍結乾燥製剤；
（５）活性成分に対して０．１～１．０倍量（重量比）の亜硫酸水素ナトリウムを含有する上記（３）に記載の凍結乾燥製剤；
（６）β－シクロデキストリン誘導体が、β－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩またはヒドロキシプロピルβ－シクロデキストリンである上記（１）に記載の凍結乾燥製剤；
（７）β－シクロデキストリン誘導体の量が、活性成分に対して、活性成分：β－シクロデキストリン誘導体として、１：４～１：８（モル比）である上記（１）～（６）のいずれかに記載の凍結乾燥製剤；
（８）β－シクロデキストリン誘導体の量が、活性成分に対して、活性成分：β－シクロデキストリン誘導体として、１：５～１：６（モル比）である上記（７）に記載の凍結乾燥製剤；
である。
【００１１】
さらに具体的な本発明は、
（９）さらに賦形剤を含有する上記（１）に記載の凍結乾燥製剤；
（１０）賦形剤が、マルトース、精製白糖、マンニトール、トレハロース及び乳糖から選ばれる少なくとも１種である上記（９）に記載の凍結乾燥製剤；
である。
【００１２】
最も具体的な本発明は、
（１１）活性成分として（２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノールまたはその薬理学的に許容される塩、活性成分に対して０．１～１．０倍量（重量比）の亜硫酸水素ナトリウム、及び、活性成分に対して、活性成分：β－シクロデキストリン誘導体が１：４～１：８（モル比）のβ－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩（代表的な塩としては、７ナトリウム塩）を含有する凍結乾燥製剤である。
【発明の効果】
【００１３】
本発明により、上記式（Ｉ）で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、安定した凍結乾燥製剤が提供される。

本発明により提供される凍結乾燥製剤は、有効成分である式（Ｉ）で示される化合物及びその薬理学的に許容される塩を安定に含有するものであり、また、用時溶解時に極めて安定な均一の溶液を形成する。

したがって、式（Ｉ）で示される化合物及びその薬理学的に許容される塩が、良好な虚血性疾患及び神経変性疾患に基づく症状、痙攣、癲癇及び偏頭痛由来の症状並びに糖尿病、動脈硬化、炎症性疾患に起因する各種症状の改善、及びそれに対する治療作用を有することから、用時調製型の製剤としてこれら疾患の治療に極めて有効なものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１４】

本発明は、上記した如く、その基本的態様として、式（Ｉ）で示される（２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノールまたはその薬理学的に許容される塩を活性成分として含有する凍結乾燥製剤であって、

（ａ）亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸塩、α－チオグリセリンおよびシステイン類から選択される抗酸化剤の少なくとも１種、及び

（ｂ）β－シクロデキストリン誘導体、

を含有したことを特徴とする凍結乾燥製剤である。

【００１５】

式（Ｉ）で示される化合物の薬理学的に許容される塩としては、遊離塩基である式（Ｉ）の化合物と、無機酸または有機酸とを適当な溶媒中で処理することにより、対応する塩へ導くことができる。そのような無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、過ヨウ素酸等の無機酸が挙げられる。また有機酸としては、ギ酸、酢酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、プロピオン酸、吉草酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。

この場合、式（Ｉ）の化合物中の塩基性窒素原子の数に応じて、無機酸または有機酸の使用量を１～３当量の間で増減させることにより、１～３分子の酸よりなる塩を選択的に製造することもできる。

【００１６】

本発明にあっては、式（Ｉ）の薬理学的に許容される塩として、ジメタンスルホン酸塩が特に好ましいものである。この化合物、すなわち（２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノール　ジメタンスルホネートは、開発コード番号：SUN N8075として、臨床的にその開発が検討されている化合物である。

したがって、以下の説明においては、式（Ｉ）で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩として、（２Ｓ）－１－（４－アミノ－２，３，５－トリメチルフェノキシ）－３－｛４－［４－（４－フルオロベンジル）フェニル］－１－ピペラジニル｝－２－プロパノール　ジメタンスルホネート（以下、単に「SUN N8075」と記す）を代表例として記載していく。

【００１７】

以下本発明を、実施例に代えて、順次SUN N8075の製剤化、処方化検討の実際を、試験例により説明していくことにより、本発明を詳細に説明する。

なお、これらの各試験例は、本発明の理解のためのものであって、これらの試験例によって本発明の範囲が限定されるものではない点に注意されたい。

【００１８】

本発明が提供する凍結乾燥製剤において、有効成分として含有されるSUN N8075に代表される式（Ｉ）で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩は、その化合物の特性として中性付近のｐＨでの溶解性が極めて低く、また、本化合物の水溶液は、注射剤としての投与時に刺激性を有し、さらに自己酸化性を有し、光に対する安定性が低く光分解

され易い等の特性を有する。

【００１９】

したがって、本凍結乾燥製剤化における検討すべき課題としては、注射用蒸留水を用いて溶解する用時溶解型の凍結乾燥製剤として、充分な溶解性を確保すること、希釈安定性があること、投与に当たって血管投与時の刺激性を低減すること、保存による有効成分の酸化及び光分解を抑制すること、そして溶解時に不溶物生成を抑制することがポイントとなる。

以下それらの点の検討を、順次説明していく。

【００２０】

試験例１：溶解補助剤の検討（その１）

本発明者は、SUN N8075自体の特性を検討したところ、この化合物は中性付近のｐＨでの溶解性が極めて低いものであった。

したがって、SUN N8075を有効成分として含有する凍結乾燥製剤を検討するには、有効成分に加え、その溶解性を高める溶解補助剤の添加が不可欠となる。

【００２１】

そこで、従来から溶解補助剤として使用されている下記表１に記載の化合物を用いて、SUN N8075の溶解性を検討した。

［方法］

SUN N8075の８ｍｇ／ｍＬ水溶液を調製した。一方、各溶解補助剤について、溶解補助剤の濃度として約０．４％の濃度となる水溶液を調製した。

SUN N8075水溶液１０ｍＬと各種溶解補助剤溶液１０ｍＬを混合したものを混合液Ａとし、混合液Ａを０．２２μｍのフィルター濾過を行った。

リン酸二水素ナトリウム６．２４ｇ、塩化ナトリウム１６．４ｇを秤量し、水を加えて正確に１０００ｍＬとし、この溶液に１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム試液を滴下し、ｐＨ７．４としたものを混合液Ｂとした。

【００２２】

混合液Ａと混合液Ｂを、それぞれ２．５ｍＬずつ混合したものを試験液とした（各試験液中のSUN N8075の濃度は２ｍｇ／ｍＬに、また、溶解補助剤の濃度は０．１％に該当する）。

試験液をレシプロ振盪機により、２４℃／３０分間振盪した後０．２２μｍフィルター濾過を行い、濾液中のSUN N8075濃度をＨＰＬＣ法にて測定し、その溶解度とした。

なお、SUN N8075の溶解性を改善する度合いが高かった溶解補助剤については、上記の方法に準じて、その溶解補助剤の添加濃度を変えた試験を追試した。

【００２３】

［結果］

その結果をまとめて表１中に示した。

【００２４】

【表１】

溶解補助剤	添加濃度（％）	ｐＨ	溶液の外観	濃度（μｇ/mL）
無添加	－	6.8	無色透明	ND
グリセリン	0.1	6.8	無色透明	ND
マクロゴール4000*1	0.1	6.8	無色透明	ND
マンニトール	0.1	6.8	無色透明	ND
エチレンジアミン*5	0.1	－	－	－
ニコチン酸アミド	0.1	6.8	無色透明	ND
プロピレングリコール	0.1	6.9	無色透明	ND
メグルミン*5	0.1	－	－	－
β－シクロデキストリン	0.1	6.9	無色透明	26
ヒト血清アルブミン	0.1	6.8	無色透明	14
ＨＣＯ－６０*2	0.1	6.8	無色透明	184
	0.2	6.9	無色透明	334
	0.5	6.8	無色透明	395
Ｔｗｅｅｎ８０*3	0.1	6.8	白濁	745
	0.2	6.8	白濁	1830
	0.5	6.8	白濁	1790
	1.0	6.8	無色透明	1820
β－シクロデキストリン誘導体*4	0.1	6.8	無色透明	ND
	0.5	6.8	無色透明	98
	1.0	6.8	無色透明	240
	5.0	6.9	無色透明	1425
	10	6.5	無色透明	4851

【００２５】
＊１：ポリエチレングリコール4000
＊２：ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
＊３：ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート
＊４：β－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩
＊５：溶解補助剤溶液白濁のため、試験中止
ＮＤ：検出できず
【００２６】
以上の検討から判断すると、溶解補助剤としてポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート（Tween80）及びβ－シクロデキストリン誘導体である、β－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩が効果的なものであることが判明した。
【００２７】
試験例２：溶解補助剤の検討（その２）
本発明が目的とする製剤は、用時溶解型の凍結乾燥製剤であり、注射用蒸留水により溶解され、適宜希釈され、主として注射剤（静脈内、点滴等）として投与される。したがって、投与時においては投与部位の組織において刺激性がないことが要求される。
上記試験例１の検討の結果、SUN N8075の溶解性を向上させるのに効果的な溶解補助剤であったポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート（Tween80）及びβ－シクロデキストリン誘導体である、β－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩について、投与時の刺激性を検討した。
【００２８】
［方法］
下記表２に記載する濃度のSUN N8075を溶解した、生理食塩溶液、Tween80の０．１％を添加した生理食塩溶液、及びβ－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩

を０．５、１．０、２．０および３．０％添加した生理食塩溶液をそれぞれ調製し、ラットの大動脈に投与し、投与部位でのSUN N8075の析出、及び組織刺激性（血管刺激性）の有無を検討した。

【００２９】

［結果］

それらの結果をまとめて表２に示した。

表２：SUN N8075の血管刺激性及びβ－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩［以下、カプチゾル（登録商標）という］による刺激抑制作用（ラット）

【００３０】

【表２】

生理食塩水中の溶解補助剤濃度	薬物濃度（mg/mL）	投与時間（時間）	投与部位の析出	血管刺激性
なし	0.23	72	あり＊１	あり
	0.7	72	あり＊１	あり
	2.3	72	あり＊１	あり
0.1% Tween80	0.23	72	なし＊２	あり
	0.7	72	なし＊２	あり
3.0%カプチゾル	0.23	72	なし＊２	なし
	0.7	72	なし＊２	なし
2.0%カプチゾル	0.7	24	なし＊２	なし
1.0%カプチゾル	0.7	24	なし＊２	なし
0.5%カプチゾル	0.7	24	なし＊２	なし

＊１：偏光顕微鏡にて検査

＊２：剖検時の肉眼的所見及び病理学的検査結果

【００３１】

以上の結果から、β－シクロデキストリン誘導体であるカプチゾルを溶解補助剤として添加した投与液に関しては、投与部位でのSUN N8075の結晶の析出が認められず、血管刺激性はないものであった。

このβ－シクロデキストリン誘導体であるβ－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩は、既にアメリカのCyDex Inc.から「カプチゾル：Captisol（登録商標）」の販売名で販売されている。

【００３２】

本発明で使用しうるβ－シクロデキストリン誘導体は、β－シクロデキストリンにスルホアルキル基、ヒドロキシアルキル基などの置換基を導入してβ－シクロデキストリンよりも水溶性を高めたものであり、前述のβ－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩の他に、ヒドロキシプロピルβ－シクロデキストリンが挙げられる。また、その平均置換度の種々のものが市販されている。なかでもスルホブチル基による置換度が７程度のものが好ましく、その例としてカプチゾル（登録商標）が挙げられる。

【００３３】

また使用量としては、活性成分に対して、活性成分：β－シクロデキストリン誘導体として、１：４～１：８（モル比）であるのが好ましく、その上で、用時溶解時に、β－シクロデキストリン誘導体の濃度として、７．５～１３．５％（ｗ／ｖ）であるのがよいことが判明した。

【００３４】

試験例３：抗酸化剤の検討

本発明が提供する凍結乾燥製剤において、有効成分であるSUN N8075に代表される式（Ｉ）で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩の特性としては、容易に酸化され易いものである。

したがって、凍結乾燥製剤としてSUN N8075の酸化による含有量の低下を防止し、更には、凍結乾燥製剤を調製する工程において、水溶液中に溶解させたSUN N8075を凍結乾燥させる工程、また、再溶解した溶液中でのSUN N8075の酸化等、種々の過程での酸化を抑制しなければならない。

そこで、本発明の凍結乾燥製剤においては抗酸化剤の添加を不可欠なものとするが、以下に、各種酸化剤を用いて、SUN N8075に対する抗酸化作用を検討した。

【００３５】

［方法］

SUN N8075に代え、式（Ｉ）の化合物の塩酸塩を使用して検討を行った。式（Ｉ）の化合物の塩酸塩約４００ｍｇを精密に秤量し、水を加えて正確に２００ｍＬとしたものを原薬水溶液とした。

下記表３に記載の各抗酸化剤の約４００ｍｇを精密に秤量し、２０ｍＬの水を加えて溶解させた。ただし、ブチルヒドロキシアニソールについては１０．７ｍｇを精密に秤量して水１００ｍＬに溶解したものを用いた。

各抗酸化剤溶液１５ｍＬと、原薬水溶液１５ｍＬを混合したものを保存試料とした（試料中における式（Ｉ）の化合物の塩酸塩濃度は１ｍｇ／ｍＬに、抗酸化剤濃度は１０ｍｇ／ｍＬに相当する）。

【００３６】

各保存試料を褐色のガラスアンプル１５本に分注した後、溶封して、６０℃にて保存した。

なお、対照用試料として、原薬水溶液１５ｍＬに水１５ｍＬを加えたものについて、同じ条件にて保存した。

各試料溶液の残りの３アンプルについては、試験開始時の測定に使用した。

【００３７】

調製した各試料を、経時的にサンプリングした。試料溶液の１ｍＬを正確に量り、試料の外観変化、溶状変化を観察した後、メタノールを加えて正確に１０ｍＬとし、この溶液についてＨＰＬＣ法によって式（Ｉ）の化合物の塩酸塩の残存率を算出した。また試験終了後に残った試料溶液について、そのｐＨを測定した。

【００３８】

［結果］

それらの結果を、下記表３中にまとめて示した。

【００３９】

【表３】

抗酸化剤	保存期間	外観	ｐＨ	残存度(%)	純度(%)
無添加	開始時	無色透明	2.8	100	100
	1日	無色透明	2.8	98.7	98.4
	7日	無色透明	3.0	84.4	82.5
	21日	薄い黄色	2.9	43.1	51.2
亜硫酸水素ナトリウム	開始時	無色透明	3.5	100	97.2
	1日	無色透明	3.2	99.9	98.5
	7日	無色透明	2.8	97.3	98.3
	21日	無色透明	2.8	91.2	98.4
α－チオグリセリン	開始時	無色透明	2.7	100	100
	1日	無色透明	2.8	97.5	100
	7日	無色透明	2.9	97.1	99.2
	21日	無色透明	2.8	89.0	96.8
Ｌ－システイン塩酸塩一水和物	開始時	無色透明	1.7	100	100
	1日	無色透明	1.7	97.9	100
	7日	無色透明	1.7	100.6	99.7
	21日	無色透明	1.7	94.0	99.6
エデト酸ナトリウム	開始時	無色透明	4.0	100	100
	1日	無色透明	3.8	94.1	97.9
	7日	無色透明	4.1	68.5	81.2
	21日	無色透明	4.2	31.9	53.8
クエン酸	開始時	無色透明	2.1	100	100
	1日	無色透明	2.2	98.0	99.2
	7日	無色透明	2.2	89.8	88.6
	21日	無色透明	2.2	57.3	63.6
ピロ亜硫酸ナトリウム	開始時	無色透明	3.6	100	94.4
	1日	無色透明	3.1	102.4	98.2
	7日	無色透明	2.9	97.2	97.3
	21日	無色透明	2.7	89.8	97.6
ブチルヒドロキシアニソール	開始時	無色透明	2.8	100	100
	1日	無色透明	2.8	99.2	96.8
	7日	無色透明	2.8	80.3	80.6
	21日	褐色の析出物	2.8	41.2	53.5

【００４０】

以上の結果から、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、Ｌ－システイン塩酸塩一水和物およびα－チオグリセリンが、SUN N8075の溶液に対する抗酸化作用として、好結果を与えていることが判明した。亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムに加えて、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸カルシウムなどの亜硫酸塩、亜硫酸水素カリウム、亜硫酸水素アンモニウムなどの亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸カリウムなどのピロ亜硫酸塩なども使用可能であり、また、Ｌ－システイン塩酸塩一水和物に加えて、Ｌ－システイン、ＤＬ－システインおよびこれらの塩酸塩などのシステイン類も使用可能である。

これらの抗酸化剤は、単独または併用して用いることもでき、投与量実績の観点からみれば、亜硫酸水素ナトリウムを抗酸化剤として添加することが、特に好ましいものである。

【００４１】

亜硫酸水素ナトリウムを抗酸化剤として用いる場合には、その添加量は、活性成分であるSUN N8075に対して０．０５～２倍量、好ましくは０．１～１．０倍量（重量比）用いるのがよく、再溶解時の濃度として、０．０２～１．０％（ｗ／ｖ）、好ましくは０．１

～０．５０％（ｗ／ｖ）の範囲内にあるのがよい。

【００４２】

亜硫酸水素ナトリウムの添加量が０．０５倍量（重量比）未満であると、用時投与時も含め所望の抗酸化作用を発揮することができず、また、２倍量（重量比）を超えて使用してもそれ以上の効果は認められない。

【００４３】

ところで、本発明が提供する製剤は、式（Ｉ）で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩、例えばSUN N8075を含有する凍結乾燥製剤であって、用時溶解型の注射剤等の形態で非経口的に投与される。その投与量は、種々の要因、例えば、治療すべき患者の症状、重症の程度、年齢、合併症の有無等によって異なり、一概に限定できない。

しかしながら、SUN N8075の臨床的な使用量の検討の結果から、用時調製製剤としてSUN N8075を１～７ｍｇ／ｍＬ、好ましくは１～５ｍｇ／ｍＬ含有する製剤を調製し、その投与量を適宜調整することにより、目的とする疾患の治療に使用できることが判明した。

そのなかでも、SUN N8075を５ｍｇ／ｍＬ含有する用時調製の製剤を調製し、例えば、生理食塩水等によりその投与量を適宜希釈・調整し、目的とする疾患の治療に使用するのが特に好ましい。

【００４４】

したがって、本発明が提供する凍結乾燥製剤は、例えば、生理食塩水により再溶解され、上記の投与量を確保する製剤であるのが好ましい。具体的には、有効成分としてSUN N8075を５０ｍｇ含有する凍結乾燥製剤とし、９ｍＬの生理食塩水により再溶解することにより、ｐＨ３～５を有するSUN N8075を５ｍｇ／ｍＬ含有する用時調製の溶液製剤が調製される。

なお、本発明が提供する凍結乾燥製剤におけるSUN N8075の含有量は、上記に限定されるものではなく、適宜目的とする投与量を確保する製剤として提供されることはいうまでもない。

【００４５】

本発明が提供する凍結乾燥製剤は、有効成分であるSUN N8075を安定に含有する抗酸化剤、更には溶解補助剤を含有する均一な溶液を調製し、その溶液を凍結乾燥することによって調製される。

なお、凍結乾燥製剤を調製するに当たって、SUN N8075を溶解させる注射用蒸留水等の溶液は、SUN N8075自体の酸化を防止するため、できるだけ溶存酸素を除去した溶液として用いるのが良く、そのために不活性ガス（例えば、窒素ガス、アルゴンガス等）によるバブリングで溶存酸素を除去させておくのがよい。

【００４６】

その上で、本発明が提供する凍結乾燥製剤は、用時溶解時、すなわち、溶解液である注射用蒸留水等により溶解された時に、不溶物の生成がない、完全に溶解した均一状態の溶液が得られることが基本である。しかしながら、必ずしも再溶解時に均一な溶液が得られるものでないことが判明した。

これは、充填した有効成分であるSUN N8075が、保存中にメシル酸塩等の揮発により、より溶解性の低い遊離塩基が溶け残っているものであると推定された。

そこで、溶解補助剤として最も好ましいβ－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩（カプチゾル）の最適な添加量、すなわち、SUN N8075に対すカプチゾルの添加量比を検討するべく以下の実験を行った。

【００４７】

試験例４：SUN N8075に対するカプチゾルの添加量比の検討

［方法］

下記表４の処方１～３に基づく凍結乾燥製剤を、以下の方法により調製した。

SUN N8075原薬約１．０ｇを精密に秤量し、水２０ｍＬを加えて溶解したものを原薬溶液とした。

β－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩（カプチゾル）をそれぞれ

１０．０ｇ、１５．０ｇ及び２０．０ｇ、亜硫酸水素ナトリウム（日本薬局方、純正化学社製）２００ｍｇを精密に秤量し、水１００ｍＬを加えて溶解し、カプチゾル含量が異なる３種の添加剤溶液とした。

原薬溶液および３種の添加剤溶液をそれぞれ全量混合した液に、水を加えて正確に２００ｍＬとしたものを処方溶液とした。３種の処方溶液を０．２２μｍフィルター（商品名ステリカップGV、ミリポア社製）を用いてそれぞれ濾過を行い、２５ｍＬバイアル（規格V-N25、不二硝子株式会社製）に１０ｍＬずつ分注し、半打栓を行った。

分注した各処方溶液を、真空凍結乾燥機（型番FZ-6、ラボコンコ社製等）に搬入した後、以下の条件で凍結乾燥を実施した。

【００４８】

冷却：室温 → －３４℃（０．３２℃／分）
凍結：－３４℃、４時間保持
加熱：－３４℃ → －２０℃（０．１２℃／分）
一次乾燥：－２０℃（４０時間保持）
加熱：－２０℃ → ３０℃（０．４２℃／分）
二次乾燥：３０℃、２０時間以上保持

凍結乾燥後、打栓を行い、処方１～３の製剤を凍結乾燥機から搬出した。

【００４９】

これらの凍結乾燥製剤を、１０ｍＬの生理食塩水により再溶解し、得られた溶液の外観観察を行い、不溶性異物生成の有無を評価した。

なお、試験は、各凍結乾燥製剤について４回行い、溶液中の不溶性異物の有無についての評価は、１０００Ｌｕｘ下に観察した。

【００５０】

［結果］

下記表５にまとめて示した。

なお、表中の符号は以下の意味を表す。

×：再溶解時に不溶物を認めた。
○：再溶解時に不溶物を認めなかった。
－：実施せず

【００５１】

【表４】

主薬及び添加剤	処　方		
	1	2	3
主薬：カプチゾルの比	1：10	1：15	1：20
SUN N8075(主薬)	50mg	50mg	50mg
亜硫酸水素ナトリウム	10mg	10mg	10mg
カプチゾル	500mg	750mg	1000mg
溶解液（生理食塩水）量	10mL	10mL	10mL

【００５２】

【表５】

処方 No.	主薬：カプチゾルの比	１回目	２回目	３回目	４回目
1	1：10	×	－	×	×
2	1：15	－	○	○	○
3	1：20	－	○	○	○

【００５３】

上記の結果から、本発明の凍結乾燥製剤にあっては、有効成分であるSUN N8075に対して溶解補助剤であるカプチゾルを、重量部で１５～２０倍使用するのが良いことが理解さ

れる。

この量は、前記した活性成分に対する溶解補助剤の使用量として好ましいとする、SUN N8075：カプチゾルが１：４～１：８（モル比）であり、その上で、用時溶解時に、カプチゾルの濃度として、７．５～１３．５％（ｗ／ｖ）に相当する。

【００５４】

かくして、再溶解時に不溶性異物の生成がない、用時調製型の溶解液が得られる本発明の凍結乾燥製剤が提供されるが、かかる再溶解後の溶液は、適宜生理食塩水により希釈され、静脈内或いは点滴投与される。

したがって、希釈後の溶液についての安定性も確保されていなければならない。

そこで、希釈後溶液の安定性について検討した。

【００５５】

試験例５：再溶解液について、その希釈溶液の安定性の検討

［方法］

試験例４の処方３に基づく凍結乾燥製剤を、生理食塩水１０ｍＬにて溶解した。この溶液を、主薬であるSUN N8075濃度が３０μｇ／ｍＬとなるように生理食塩水で希釈し配合液とした。

得られた配合液５５ｍＬをシリンジに採取し、２５℃／１０００Ｌｕｘ（Ｄ６５ランプ）曝光下、および２５℃／遮光下に保存した。

各保存した配合液について、試験開始時、６時間後及び２４時間後にサンプリングを行い、配合液の外観観察（１０００Ｌｕｘ下）、ＨＰＬＣ法による含有残存率測定およびｐＨ測定を実施し、安定性を評価した。

【００５６】

［結果］

その結果を下記表６にまとめて示した。

【００５７】

【表６】

保存条件	保存時間（時間）	評価項目		
		外観	ｐＨ	残存率（％）
曝光下	０（開始時）	無色澄明	4.81	100
	６	無色澄明	4.78	99.3
	２４	無色澄明	4.79	98.4
遮光下	０（開始時）	無色澄明	4.87	100
	６	無色澄明	4.88	99.8
	２４	無色澄明	4.88	99.4

【００５８】

上記の結果からも判明するように、本発明の凍結乾燥製剤は、用時調製時における再溶解溶液を希釈した配合液であっても、安定性に問題がないことが理解される。

また、一般に本製剤は使用時に再溶解されるまで、凍結乾燥品のまま長期保存される。そこで、凍結乾燥品としての長期安定性を検討した。

【００５９】

試験例６：凍結乾燥品の長期保存時の安定性の検討

［方法］

試験例４の処方３に基づく凍結乾燥製剤を２５℃／６０％ＲＨ、４０℃／７５％ＲＨに保存した。各保存条件にて保存した製剤を経時的にサンプリングし、外観観察（室内散光下）、ＨＰＬＣ法による含量残存率／類縁物質量測定および水分含量測定を実施し、安定性を評価した。

【００６０】

［結果］

その結果を下記表７にまとめて示した。

【００６１】
【表７】

保存条件	保存期間	評価項目			
		外観	残存率（％）	類縁物質量（％）	水分（％）
25℃／60％ＲＨ	０（開始時）	微黄白色の塊	100.0	0.86	0.72
	１２ヶ月	微黄白色の塊	97.3	0.89	0.83
	２４ヵ月	微黄白色の塊	98.2	0.83	0.81
	３６ヵ月	微黄白色の塊	98.2	0.85	0.82
40℃／75％ＲＨ	０（開始時）	微黄白色の塊	100.0	0.86	0.72
	１ヵ月	微黄白色の塊	99.2	0.85	0.74
	３ヵ月	微黄白色の塊	99.4	0.87	0.78
	６ヵ月	微黄白色の塊	99.8	0.85	0.93

【００６２】
上記の結果から、本製剤は凍結乾燥品としての長期保存においても安定であることが示された。
【００６３】
以上記載してきた試験例から、本発明が提供するSUN N8075に代表される式（Ｉ）の化合物及びその薬理学的に許容される塩を含有する凍結乾燥製剤は、
（ａ）亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸塩、α－チオグリセリンおよびシステイン類から選択される少なくとも１種、及び
（ｂ）β－シクロデキストリン誘導体、
を含有した凍結乾燥製剤を基本的態様とするものであり、そのなかでも、抗酸化剤として亜硫酸水素ナトリウムを、溶解補助剤としてカプチゾルを用いるのが特に好ましい。
【００６４】
より具体的には、SUN N8075に代表される式（Ｉ）の化合物及びその薬理学的に許容される塩を活性成分とし、活性成分に対して０．１～１．０倍量（重量比）の亜硫酸水素ナトリウム、及び、活性成分に対して、活性成分：β－シクロデキストリン誘導体として１：４～１：８（モル比）のβ－シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩を含有する凍結乾燥製剤である。
【００６５】
なお、本発明が提供する凍結乾燥製剤にあっては、各種賦形剤を含有することもでき、そのような賦形剤としては、例えば、マルトース、精製白糖、マンニトール、トレハロース、乳糖を挙げることができる。この賦形剤は、複数種配合しても良い。
【００６６】
本発明が提供する凍結乾燥製剤は、製剤学的に汎用されている凍結乾燥製剤の製法で製造することができる。かかる凍結乾燥製剤の調製は、本発明者の検討によれば、特に以下の工程で調製するのがよいことが判明した。
すなわち、
（ａ）不活性ガス置換により溶存酸素を低減した注射用水に、SUN N8075に代表される式（Ｉ）で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩を溶解して原薬溶液を調製する工程；
（ｂ）注射用水に、溶解補助剤として、例えばβ－シクロデキストリン誘導体を溶解した後、不活性ガス置換により溶存酸素を置換し、次いで、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸塩、α－チオグリセリンおよびシステイン類から選択される少なくとも１種を溶解して、副原料溶液を調整する工程；
（ｃ）不活性ガス気流下で、原薬溶液を副原料溶液に加えて混合する工程；

（ｄ）混合溶液をバイアル充填し凍結乾燥装置により凍結乾燥する工程；
を含む凍結乾燥製剤の製造方法である。

【００６７】

なお、得られたバイアル充填された凍結乾燥製剤は、例えば、テフロン（登録商標）ラミネートされたブチルゴム栓（大協精工社製）及びアルミキャップ（フリップキャップ２０；久金属工業社製）で打栓、巻締して具体的製品をして提供される。

【００６８】

かくして提供された本発明の凍結乾燥製剤は、生理食塩水により用時溶解され、さらにその投与量を適宜調整するべく適宜希釈され、注射投与により投与すること、或いは点滴投与され、目的とする疾患の治療に使用できる。

【産業上の利用可能性】

【００６９】

本発明により、中性付近での溶解性が極めて小さい、上記式（Ｉ）で示される化合物及びその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、安定した凍結乾燥製剤が提供される。

本発明により提供される凍結乾燥製剤は、有効成分である式（Ｉ）で示される化合物及びその薬理学的に許容される塩を安定に含有するものであり、これら化合物及びその薬理学的に許容される塩が、良好な虚血性疾患及び神経変性疾患に基づく症状、痙攣、癲癇及び偏頭痛由来の症状並びに糖尿病、動脈硬化、炎症性疾患に起因する各種症状の改善、及びそれに対する治療作用を有することから、これら疾患の治療に極めて有効なものであり、その産業上の利用性は多大なものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2007/067244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/19 A61K31/495 A61K47/02 A61K47/40 A61K47/20
A61K47/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, 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	WO 99/23072 A (SUNTORY LTD [JP]; ANNOURA HIROKAZU [JP]; NAKANISHI KYOKO [JP]; TAMURA) 14 May 1999 (1999-05-14) cited in the application page 75 and table VI on page 76: compound no. 28 page 45, example 22: synthesis of compound no. 28 -/--	1-11

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 February 2008	25/02/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Sproll, Susanne

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2007/067244

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANNOURA H; NAKANISHI K; TOBA T; TAKEMOTO N; IMAJO S; MIYAJIMA A; TAMURA-HORIKAWA Y; TAMURA S: "Discovery of (2S)-1-(4-amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-3-[4-[4-(4-fluorobenzyl) phenyl]-1-piperazinyl]-2-propanol dimethanesulfonate (SUN N8075): a dual Na(+) and Ca(2+) channel blocker with antioxidant activity." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, no. 18, 7 September 2000 (2000-09-07), pages 3372-3376, XP002467940 United States cited in the application the whole document	1-11

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2007/067244

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9923072 A	14-05-1999	AT	285403 T	15-01-2005
		AT	294779 T	15-05-2005
		AU	754656 B2	21-11-2002
		AU	9651698 A	24-05-1999
		CA	2276373 A1	14-05-1999
		CN	1246110 A	01-03-2000
		DE	69828317 D1	27-01-2005
		DE	69828317 T2	25-05-2005
		DE	69830045 D1	09-06-2005
		DE	69830045 T2	12-01-2006
		DK	0958280 T3	29-08-2005
		EP	0958280 A1	24-11-1999
		ES	2230209 T3	01-05-2005
		ES	2241169 T3	16-10-2005
		HU	0000719 A2	28-09-2000
		KR	20060021942 A	08-03-2006
		PT	958280 T	30-09-2005
		US	6525199 B1	25-02-2003
		US	6407099 B1	18-06-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ａ６１Ｋ	*31/495*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/495		
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*25/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*25/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/06		
			Ａ６１Ｐ	29/00		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,IS,JP,KE,KG,KM,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW