

(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2015-521175

(P2015-521175A)

(43) 公表日 平成27年7月27日(2015.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/05 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/05	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/352 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/352	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 9/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48	
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-511392 (P2015-511392)	(71) 出願人	509075170
(86) (22) 出願日	平成25年5月3日 (2013.5.3)		エコ・ファーマシューティカルズ・ビー、
(85) 翻訳文提出日	平成27年1月6日 (2015.1.6)		ブイ、
(86) 国際出願番号	PCT/NL2013/050341		Echo Pharmaceutical
(87) 国際公開番号	W02013/169101		s B. V.
(87) 国際公開日	平成25年11月14日 (2013.11.14)		オランダ国、エヌエルー1382 ジーエ
(31) 優先権主張番号	12167006.1		ス・ウェースプ、リーンカデ 16エー
(32) 優先日	平成24年5月7日 (2012.5.7)		Rijnkade 16a, NL-138
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		2 GS Weesp, The Neth
			erlands
		(74) 代理人	100107456
			弁理士 池田 成人
		(74) 代理人	100162352
			弁理士 酒巻 順一郎
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 カンナビノイド含有粒状体、その製造方法、及びこのような粒状体を含む経口投与単位

## (57) 【要約】

本発明は、40～99wt.%のラクトース粒子と1～60wt.%の結合成分とから構成される顆粒を含む粒状体であって、結合成分が顆粒内でラクトース粒子を結合させる、粒状体に関する。前記顆粒は50～500μmの質量加重平均直径を有し、前記結合成分は、25～80wt.%の親油性マトリックス中の10～75wt.%のカンナビノイドの固体分散系又は固溶体である。親油性マトリックスは、少なくとも80wt.%のスクロース脂肪酸モノエステルを含有し、脂肪酸残基は、C<sub>8</sub>～C<sub>18</sub>脂肪酸から選択される。上述の粒状体は、経口送達用錠剤の形態の経口投与単位に加工することができる。本発明は、粒状体を製造するための方法を更に提供する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

40 ~ 99 wt. % のラクトース粒子と 1 ~ 60 wt. % の結合成分とから構成される顆粒を含む粒状体であって、前記結合成分が前記顆粒内で前記ラクトース粒子を結合させ、前記顆粒が 50 ~ 500  $\mu\text{m}$  の質量加重平均直径を有し、前記結合成分が、25 ~ 80 wt. % の親油性マトリックス中の 10 ~ 75 wt. % のカンナビノイドの固体分散系又は固溶体であり、前記親油性マトリックスが少なくとも 80 wt. % のスクロース脂肪酸モノエステルを含有し、前記脂肪酸残基が  $\text{C}_8 \sim \text{C}_{18}$  脂肪酸から選択される、粒状体。

## 【請求項 2】

前記顆粒が、60 ~ 95 wt. % のラクトース粒子及び 5 ~ 40 wt. % の前記結合成分を含有する、請求項 1 に記載の粒状体。

10

## 【請求項 3】

前記脂肪酸残基が飽和  $\text{C}_{10} \sim \text{C}_{18}$  脂肪酸である、請求項 1 又は 2 に記載の粒状体。

## 【請求項 4】

前記スクロース脂肪酸モノエステルがスクロースモノラウレートである、請求項 3 に記載の粒状体。

## 【請求項 5】

前記カンナビノイドが、25 の温度で 1 mg / ml 未満、好ましくは 25 で 0.1 mg / ml 未満、より好ましくは 25 で 0.003 mg / ml 未満の、水への溶解度を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の粒状体。

20

## 【請求項 6】

前記カンナビノイド及び前記スクロース脂肪酸モノエステルの合計が、結合マトリックスの少なくとも 80 % に相当する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の粒状体。

## 【請求項 7】

前記結合成分が、前記カンナビノイドを含む分散粒子を含有する固体分散系であり、前記粒子が、2 nm ~ 1  $\mu\text{m}$  の間の体積加重平均直径を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の粒状体。

## 【請求項 8】

前記粒状体中の前記顆粒の少なくとも 80 wt. % が、50 ~ 500  $\mu\text{m}$  の範囲の直径を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の粒状体。

30

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の粒状体を 10 ~ 98.8 wt. % 含有する経口投与単位。

## 【請求項 10】

前記経口投与単位が圧縮錠剤又はカプセル剤である、請求項 9 に記載の経口投与単位。

## 【請求項 11】

精神障害、行動障害、統合失調症、不安症、てんかん、運動障害、摂食障害、アルツハイマー病、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、末梢ニューロパチー、神経原性疼痛、侵害受容性疼痛、又は吐き気の処置で使用するための請求項 9 又は 10 に記載の経口投与単位であって、前記処置が、投与単位の経口投与を含む、経口投与単位。

40

## 【請求項 12】

併用処置において鎮静剤又は鎮静増強剤として使用するための請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の経口投与単位であって、前記使用が、前記投与単位の経口投与を含む、経口投与単位。

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の粒状体を調製する方法であって、

32 ~ 250  $\mu\text{m}$  の質量加重平均直径を有するラクトース粉末を用意するステップと、

前記ラクトース粉末を造粒液と合わせることによって前記ラクトース粉末を造粒するステップであり、前記造粒液が、有機溶媒中、好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  アルコール中の、カンナビノイド及びスクロース脂肪酸モノエステルの溶液を含み、前記脂肪酸残基が  $\text{C}_8 \sim$

50

C<sub>18</sub> 脂肪酸から選択される、ステップと、  
蒸発によって有機溶媒を除去するステップと  
を含む、方法。

【請求項 14】

前記 C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコールがエタノールである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記造粒液が以下の組成：

C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルコール 40 ~ 55 wt. %、

カンナビノイド 15 ~ 20 wt. %、

スクロース脂肪酸モノエステル 30 ~ 40 wt. %

を有する、請求項 13 又は 14 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の技術分野】

【0001】

本発明は、ラクトース粒子と、カンナビノイド及びスクロース脂肪酸モノエステルを含む結合成分とを含有する粒状体に関する。これらの粒状体は、経口的投与が意図された投与単位で使用するのに特に適している。本発明は、粒状体の製造方法も提供する。

【発明の背景】

【0002】

経口的に服用される薬学的物質の生物学的利用能は、薬学的活性物質が腸環境から腸粘膜を介して吸収される程度によって異なる。疎水性薬学的物質は、とりわけ、水中での溶解性及び／又は分散性が芳しくないために、一般には腸環境から吸収されにくい。

20

【0003】

経口的に服用される薬学的物質の生物学的利用能は、いわゆる初回通過効果に対する薬学的物質の感受性に更に大いに依存する。腸から吸収される物質は、体全体に分布する前に、最初に肝臓を通過しなければならず、肝臓で物質は、直ちに代謝されうる。この初回通過効果は、物質に依存する。カンナビノイドの場合では、摂取された用量の 90 % 超が初回通過の間に血流から除去される例が知られている。

【0004】

したがって、カンナビノイドの摂取又は経口投与は、一般には芳しくない生物学的利用能をもたらす。

30

【0005】

したがって、数年にわたって、カンナビノイドの経粘膜投与、特に頬側及び舌下投与用薬学的送達システムの開発に非常に力が入れている。

【0006】

経粘膜投与については、物質は、粘膜組織を介して吸収されうるように、送達システムから、粘膜表面を覆う水性環境中に迅速に放出されることが重要である。特に、薬学的活性物質が水に溶けにくい、又は水に分散しにくい場合は、粘膜組織による薬学的活性物質の有効な吸収を可能にするように、粘膜を取り囲む流体中への薬学的活性物質の高速放出を実現する送達システムを構築することが主要な課題である。

40

【0007】

国際公開第 2008 / 033024 A 2 号パンフレットには、水不溶性薬学的活性物質の舌下、頬側、又は経口投与のための投与単位が記載されている。実施例 1 では、乾式造粒法を使用して 1 : 15 の重量比で - 9 - テトラヒドロカンナビノール及びスクロースモノラウレートを含む単相微粒状体の調製が記載されている。この特許出願の実施例 3 では、実施例 1 から得られる微粒状体 50 g、及びラクトース 5 g を含む他の成分 17 g を使用する直接打錠用錠剤化粉末の製造、及び 60 mg の総重量を有する 7 mm の錠剤への打錠が記載されている。この特許出願では、経口的投与は記載されていない。

【0008】

50

国際公開第02/064109A2号パンフレットには、粘膜表面を介した親油性薬剤の投与で使用するための薬学的製剤が記載されており、この製剤は、少なくとも1種の親油性医薬及び少なくとも1種の自己乳化剤を含み、水和すると、親油性医薬を含有するエマルジョンを形成し、このエマルジョンは、粘膜表面に接着することができ、医薬の制御放出を可能にする。舌下及び／又は頬側粘膜を介して親油性医薬を投与するためのゲル又は圧縮錠剤の形態での薬学的製剤も記載されており、この錠剤又はゲルは、唾液と接触すると親油性医薬を含有するエマルジョンを形成し、このエマルジョンは、舌下及び／又は頬側粘膜に可逆的に接着する。この特許出願の実施例6では、アルコール中にモノステアリン酸グリセリル、ポリソルベート80、パルミチン酸アスコルビル、及び-トコフェロール、及びTHCを溶解させ、ラクトース及び可溶性デンプンからなる粉末混合物にアルコール溶液を噴霧し、アルコールを蒸発させ、得られた粒状体をタルクとまぶし、101mgの標的錠剤重量まで圧縮することによる、頬側又は舌下投与用錠剤の調製が記載されている。国際公開第02/064109号A2パンフレットには、経口的に服用される、すなわち、摂取によって服用される医薬が、薬学的物質の生物学的利用能を相当に制限するいわゆる初回通過効果を受けることが述べられているので、国際公開第02/064109号A2パンフレットは、舌下及び／又は頬側粘膜を介した吸収を目的とする。

10

20

30

40

50

#### 【0009】

国際公開第2005/004848A1号パンフレットは、タクロリムス、及び約7以上の親水性親油性バランス(HLB)値を有する固体界面活性剤を含む固体分散系に関する。実施例19は、タクロリムスの固体分散系の調製を記載している。タクロリムス(30g)は、エタノール(100ml)とジクロロメタン(50ml)の混合物中に溶解せられた。こうして得られた溶液中で、スクロース脂肪酸エステル(HLB=9、90g)が薬物担体として分散された。この溶液は、流動層造粒機で流動化されたラクトース(300g)に噴霧され、次いで乾燥された。

#### 【0010】

適当な頬側又は舌下経粘膜送達システムを開発する試みにもかかわらず、経口的投与が、より好都合な投与形態として依然として一般には見られている。

#### 【0011】

したがって、本発明の目的は、生物学的利用能が改善されたカンナビノイドの経口的送達用経口投与単位を提供することである。

#### 【発明の概要】

#### 【0012】

本発明者らは、カンナビノイドと親油性マトリックスとを含む結合成分によって結合されたラクトース粒子でできた顆粒を含む粒状体を開発した。この親油性マトリックスは、少なくとも80wt.%のC<sub>8</sub>~C<sub>18</sub>脂肪酸のスクロースモノエステルを含有する。いずれの理論にも束縛されることを望むことなく、スクロース脂肪酸モノエステルは、それ自体結合剤として作用し、カンナビノイドを含む粒状体の形成を可能にすると仮定される。

#### 【0013】

本発明の粒状体は、経口的送達用錠剤の形態での経口投与単位に容易に加工することができる。本発明者らは、本発明による投与単位を経口的投与すると、初回通過効果にも関わらず、カンナビノイドの十分な生物学的利用能がもたらされることを意外にも発見した。

#### 【0014】

本発明者らは、いずれの特定の理論にも束縛されることを望まないが、ラクトース粒子を使用し、上記に示した相対量で本発明の粒状体にスクロース脂肪酸モノエステルを添加すると、カンナビノイドの水への溶解性、及び腸を介して血流に入るカンナビノイドの吸収性が大いに増強されると仮定される。

#### 【0015】

定義

用語「粒状体」は、本明細書において、小さい別個の粒子、いわゆる顆粒からなる粒子材料を指す。顆粒は、物理的力によって結合された成分粒子の凝集物である。湿った顆粒では、これらの力は、表面張力に起因し、液体結合成分の毛管力に起因する。これらの力は、成分粒子の初期凝集も担う。

【0016】

用語「造粒」は、本発明の文脈で、粒子の凝集性が不十分な粉末の混合物を、圧密可能な凝集体に変換する方法であると理解される。別段に示されていない限り、用語「造粒」は、本明細書において、「湿式造粒」の方法を指す。

【0017】

用語「経口の」又は「経口的な」は、本明細書において、別段に示されていない限り、口腔内での滞留時間をほとんど生じずに投与単位を摂取する投与形態を指す。

10

【0018】

用語「質量加重平均直径」は、本明細書において、分析用篩分析によって測定した場合の粒子状物体の平均直径を指す（例えば、H. G. Brittain, Pharmaceutical Technology, 2002年12月、56～64頁を参照）。医薬品製剤の分野の専門家が精通しているこの分析法では、篩が粗さの大きい方に向かって互いに上に積み重ねられ、試験される粉末が最上部の篩上に置かれる。一揃いの篩は、標準化された時間の攪拌にかけられ、それにより、粉末試料が篩間に分布する。引き続いて、各篩サイズ範囲に留まった粉末の重量百分率が判定される。次いで、全粉末質量の50 wt. %に対応するメッシュサイズを判定することによって、累積的重量分布対篩メッシュサイズのプロットから「質量加重平均直径」が得られる。

20

【発明の詳細な説明】

【0019】

本発明の第1の態様は、40～99 wt. %のラクトース粒子及び1～60 wt. %の結合成分から構成される顆粒を含む粒状体であって、結合成分が、顆粒内でラクトース粒子を結合させ、上記顆粒が50～500 µmの質量加重平均直径を有し、上記結合成分が、25～80 wt. %の親油性マトリックス中の10～75 wt. %のカンナビノイドの固体分散系又は固溶体であり、上記親油性マトリックスが少なくとも80 wt. %のスクロース脂肪酸モノエステルを含有し、脂肪酸残基がC<sub>8</sub>～C<sub>18</sub>脂肪酸から選択される、粒状体に関する。

30

【0020】

本発明の粒状体は、水中で水溶性に乏しい又は分散性に乏しい疎水性カンナビノイドを送達するのに特に適している。典型的には、脱ミネラル水中のこれらのカンナビノイドの溶解度は、25℃の温度で1 mg/ml未満、好ましくは25℃で0.1 mg/ml未満、より好ましくは25℃で0.003 mg/ml未満である。

【0021】

置換メロテルペンであるカンナビノイドは、植物Cannabis sativaの主要な活性構成要素である。最も重要な天然カンナビノイドは、精神賦活性9-テトラヒドロカンナビノールである。用語「カンナビノイド」は、本明細書において、以下の物質：  
- 8-テトラヒドロカンナビノール、  
- 9-テトラヒドロカンナビノール（THC）、  
カンナビジオール（CBD）、オリベトール、カンナビノール（CBN）、カンナビゲロール（CBG）、カンナビクロメン（CBC）、テトラヒドロカンナビバリン（THCV）、  
9-テトラヒドロカンナビノール-C4（THC-C4）、ナビロン、  
- 9-テトラヒドロカンナビノール酸（THC-A）、カンナビクロメン酸（CBC-A）、カンナビゲロール酸（CBG-A）、並びにこれらのカンナビノイドのプロドラッグ及び薬学的に許容される塩を包含する。本発明による粒状体中に組み込むことができる好適なカンナビノイドは、THC、CBD、及びこれらの混合物であり、最も好ましくはTHCである。

40

【0022】

本明細書で上述したように、本粒状体は、ラクトース粒子、及び顆粒内でラクトース粒

50

子を結合させる結合成分を含む。すなわち、顆粒は二相性である。ラクトース粒子を含む相は、性質上親水性である。結合成分を含む相は、カンナビノイド及び両親媒性スクロース脂肪酸モノエステルを含み、したがって性質上疎水性／親油性である。結合成分を含む相は、固体分散系又は固溶体でありうる。固体分散系は、固体状態での担体中の１種又は複数種の化合物の分散系である。分散した化合物は、個々の分子単位、又はクラスター（例えば、粒子の形態の）からなりうる。本発明の文脈で、固溶体は、分子レベルで均質である化合物の真の混合物である。

【 0 0 2 3 】

好適な実施形態では、結合成分は、カンナビノイドを含む分散粒子を含有する固体分散系であり、上記粒子は、 $2\text{ nm} \sim 1\text{ }\mu\text{ m}$ の間、より好ましくは $2 \sim 500\text{ nm}$ 、最も好ましくは $2 \sim 300\text{ nm}$ の体積加重平均直径を有する。

10

【 0 0 2 4 】

好適な実施形態では、粒状体を構成する顆粒の少なくとも $80\text{ wt. \%}$ は、 $50 \sim 500\text{ }\mu\text{ m}$ の範囲の直径を有する。

【 0 0 2 5 】

さらに、好適な実施形態では、粒状体は、 $50 \sim 98\text{ wt. \%}$ のラクトース粒子及び $2 \sim 50\text{ wt. \%}$ の結合成分を含有する顆粒を含む。更により好適な実施形態では、顆粒は、 $60 \sim 95\text{ wt. \%}$ のラクトース粒子及び $5 \sim 40\text{ wt. \%}$ の結合成分を含有する。

【 0 0 2 6 】

ラクトースは、溶液 $100\text{ g}$ 当たり、 $25$  で $18.9\text{ g}$ 及び $40$  で $25.1\text{ g}$ の水への溶解度を有する。このかなり大きい水溶解度は、粒状体が水性環境中で急速に崩壊するのに役立つ。

20

【 0 0 2 7 】

ラクトースは、グルコース及びガラクトースの二糖である。グルコースは、 $\alpha$ -ピラノース形態又は $\beta$ -ピラノース形態のいずれかであり得、一方、ガラクトースは、 $\beta$ -ピラノース形態のみを有しうる。したがって、ラクトースは、 $\alpha$ -ラクトース及び $\beta$ -ラクトースと呼ばれる２つの異なるアノマー形態をとりうる。好適な実施形態では、ラクトース粒子は、 $50 \sim 100\text{ wt. \%}$ の $\alpha$ -ラクトース、より好ましくは $75 \sim 100\text{ wt. \%}$ の $\alpha$ -ラクトースからなる。

【 0 0 2 8 】

30

いずれの特定の理論にも束縛されることを望むことなく、水溶性ラクトース粒子及び両親媒性スクロース脂肪酸モノエステルの組合せは、胃腸管の水性環境から親油性腸壁を通じた血流中へのカンナビノイドの吸収に寄与すると仮定される。

【 0 0 2 9 】

（噴霧乾燥）ラクトースは、例えば、水分の影響下で、カンナビノイドの官能基と反応することができる場合のある８個の水酸基を含有する。好適な実施形態では、ラクトース粒子を構成するラクトースは、無水ラクトースである。無水ラクトースは、（結晶）水を実質的に含まないラクトースである。無水ラクトースは、ラクトースのすべてのグレードのうちで最良の圧密性をもたらすことが知られており、直接打錠用途によく適している。

【 0 0 3 0 】

40

結合成分は、親油性マトリックス中にカンナビノイドを含み、上記親油性マトリックスは、少なくとも $80\text{ wt. \%}$ のスクロース脂肪酸モノエステルを含有し、脂肪酸残基は、 $\text{C}_8 \sim \text{C}_{18}$ 脂肪酸から選択される。本発明の一実施形態では、親油性マトリックスは、スクロース脂肪酸モノエステルからなる。

【 0 0 3 1 】

結合成分は、カンナビノイド及びスクロース脂肪酸モノエステルに加えて、追加の添加剤、例えば、抗酸化剤、防腐剤、脂肪、ワックスなど、又はさらなる薬学的活性物質などを適切に含有しうる。好ましい実施形態では、カンナビノイド及びスクロース脂肪酸モノエステルの合計は、結合成分の少なくとも $60\text{ wt. \%}$ 、より好ましくは少なくとも $80\text{ wt. \%}$ に相当する。

50

## 【0032】

結合成分中に使用することができる抗酸化剤の非限定例としては、 $\alpha$ -トコフェロール（ビタミンE）、アスコルビン酸（ビタミンC）、パルミチン酸アスコルビル（ビタミンCの誘導体）、ビタミンA、フラバノイド、ポリフェノール、ブチル化ヒドロキシアニソール、カロテン、ユビキノール（補酵素Q10）、及びこれらの組合せがある。好適な実施形態では、抗酸化剤は、アスコルビン酸である。

## 【0033】

スクロース脂肪酸モノエステルは、両親媒性化合物であり、すなわち、これらは、親水性及び親油性部分を含む。両親媒性化合物の親水性と親油性の間のバランスは、いわゆるHLB値で表すことができる。HLB値は、0～20の範囲となりうる。3～6の間のHLB値を有する化合物は、性質上親油性であり、油中水型（W/O）エマルジョンを形成し、8～18の値は、親水性の特徴を示し、この値は、水中油型（O/W）エマルジョンの形成に関係する。好適な実施形態によれば、スクロース脂肪酸モノエステルは、水中油型（O/W）乳化剤である。スクロース脂肪酸モノエステルのHLB値は、脂肪酸残基のタイプに依存する。特に好適な実施形態によれば、スクロース脂肪酸モノエステルは、8～18のHLB値を有する。

10

## 【0034】

市販のスクロース脂肪酸モノエステルは通常、少量のスクロースジエステルを含有する。本粒状体は、好ましくは、スクロース脂肪酸モノエステルの重量によって計算して10wt.%未満のスクロースジエステル、より好ましくは、スクロース脂肪酸モノエステルの重量によって計算して5wt.%未満のスクロースジエステルを含む。

20

## 【0035】

好適な実施形態では、スクロース脂肪酸モノエステルの脂肪酸残基は、飽和 $C_{10} \sim C_{18}$ 脂肪酸である。

## 【0036】

更により好適な実施形態では、スクロース脂肪酸モノエステルの脂肪酸残基は、ラウリン酸、パルミチン酸、又はステアリン酸から選択される。

## 【0037】

最も好適な実施形態では、スクロース脂肪酸モノエステルは、スクロースモノラウレート（SML）である。

30

## 【0038】

本発明の別の態様は、10wt.%～98.8wt.%の間の上記のいずれかによる粒状体を含有する経口投与単位に関する。このような投与単位は、一般に、圧縮錠剤、粒状体を含有するカプセル剤、散剤、丸剤などの形態をとることができる。本発明の粒状体の直接打錠によって得られる錠剤が特に好適である。

## 【0039】

好適な実施形態では、経口投与単位は、少なくとも1wt.%のカンナビノイドを含む。更により好ましくは、本投与単位は、1～8wt.%のカンナビノイド、最も好ましくは、1～6wt.%のカンナビノイドを含有する。本投与単位は、THC、CBD、又はこれらの混合物を含有することが好ましい。

40

## 【0040】

本発明による経口投与単位は、着色剤、香味剤又は風味マスキング剤、粘膜接着剤（mucosa-adhesive agent）、希釈剤、結合剤、滑沢剤、追加の崩壊剤、安定剤、界面活性剤、滑剤、可塑剤、防腐剤、及び甘味料からなる群から選択される1種又は複数種の添加剤を更に含む。

## 【0041】

経口投与単位に添加されうる適当な粘膜接着剤は、カルボマー、セルロース誘導体、植物レクチン、デキストリン、ヒプロメロース、キトサン、ポリエチレンオキシド、アルギネート、及びこれらの組合せからなる群から選択される。好適な実施形態では、経口投与単位は、最大3wt.%の粘膜接着剤を含む。

50

## 【0042】

追加の崩壊剤は、有利には、ラクトース、無水ラクトース、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポラクリリンカリウム、化デンプン、微結晶性セルロース、及びこれらの組合せからなる群から選択される。好適な実施形態では、経口投与単位は、最大25wt.%の追加の崩壊剤を含む。

## 【0043】

本発明の投与単位は、圧縮錠剤の形状を適切にとることができる。このような錠剤は、異なる組成の2以上の層、例えば、被膜に包まれた、粒状体の直接打錠によって得られるコアを適切に含みうる。本発明の投与単位は、打錠機で簡便に製造される。金型から錠剤を容易に取り出すことを可能にするために、投与単位は一般に、0.1~10%の滑沢剤又は滑剤を含有する。滑沢剤又は滑剤は、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、硬化ヒマシ油、水素化大豆油、ポリエチレングリコール、デンプン、無水コロイド状シリカ、及びこれらの組合せからなる群から選択されることが好ましい。好適な実施形態では、経口投与単位は、1wt.%の滑沢剤を含む。

## 【0044】

好適な実施形態によれば、本発明の投与単位は、シリカ、崩解剤、粘膜接着剤、及び滑沢剤の組合せを含み、上記組合せは、親水性マトリックスの最大で38wt.%、好ましくは最大で30wt.%に相当する。

## 【0045】

有利には、投与単位は、容易な水のアクセスを可能にするために、ある所定のレベルの多孔度を呈する。典型的には、本発明の投与単位は、1~50%、好ましくは2~15%の多孔度を呈する。

## 【0046】

本発明の別の態様は、治療的又は予防的処置で使用するための上記のいずれかによる経口投与単位であって、上記使用は、投与単位の経口（経口的）投与を含む、経口投与単位に関する。

## 【0047】

本発明の薬学的投与単位は、哺乳動物、好ましくはヒトの治療的又は予防的処置において有利に使用される。

## 【0048】

本発明によるカンナビノイド含有投与単位は、精神障害、行動障害、統合失調症、不安症、てんかん、運動障害、摂食障害、アルツハイマー病、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、末梢ニューロパチー、神経原性疼痛、侵害受容性疼痛、又は吐き気の処置における使用に特に適している。さらに、上記投与単位は、併用処置における鎮静剤又は鎮静増強剤として有利に使用することができる。

## 【0049】

本発明の別の態様は、本明細書に上述した粒状体を調製する方法に関し、上記方法は、32~250 $\mu$ m、好ましくは45~250 $\mu$ mの質量加重平均直径を有するラクトース粉末を用意するステップと、

ラクトース粉末を造粒液と合わせることによってラクトース粉末を造粒するステップであり、上記造粒液が、有機溶媒中、好ましくは、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコール中の、カンナビノイド及びスクロース脂肪酸モノエステルの溶液を含み、脂肪酸残基がC<sub>8</sub>~C<sub>18</sub>脂肪酸から選択される、ステップと、

蒸発によって有機溶媒を除去するステップとを含む、方法に関する。

## 【0050】

上記で既に説明したように、本発明による造粒法は、湿式造粒を含む。湿式造粒では、結合剤溶液が調製され、これが、混合物の連続的な攪拌下で粉末に徐々に添加される。結

10

20

30

40

50



合剤溶液を添加すると、粉末粒子が凝集する。凝集ステップの後、結合剤溶液の溶媒が乾燥ステップを使用して除去される。当業者に知られているように、結合剤溶液の粉末への添加速度、結合剤溶液と粉末の比、及び湿塊の攪拌の程度はすべて、顆粒の最終粒径分布に影響する。

【 0 0 5 1 】

好適な実施形態では、造粒液の温度は、これがラクトース粉末と合わされるとき、15 ~ 50 の間である。

【 0 0 5 2 】

粒状体の結合成分を構成するためのものであるすべての成分は、有機溶媒、好ましくは  $C_1 \sim C_3$  アルコール中で溶解される。この溶液は、造粒流体と呼ばれる。有機溶媒は、溶解されるすべての成分が、加工温度において所定の最小溶解度を有するように選択される。医薬品製剤の当業者は、このような慣例的な最適化に精通している。

10

【 0 0 5 3 】

好適な実施形態では、 $C_1 \sim C_3$  アルコールは、メタノール、エタノール、 $n$ -プロパノール、イソプロピルアルコール、及びこれらの組合せからなる群から選択される。特に好適な実施形態では、 $C_1 \sim C_3$  アルコールは、エタノール、更により好ましくは無水エタノールである。

【 0 0 5 4 】

$C_1 \sim C_3$  アルコールの蒸発は、当技術分野で公知の任意の手段によって達成されうる。本方法で適切に適用されうる非限定例は、真空蒸留、並びに粒状体を加熱し、アルコールを蒸発させることによる慣例的な蒸留、及び凝縮器を使用してシステムから蒸気を除去することによる慣例的な蒸留、並びにこれらの組合せである。好適な実施形態では、真空蒸留が適用される。より好適な実施形態では、真空蒸留は、20 ~ 70 の間の温度、更により好ましくは35 ~ 55 の間の温度で適用される。

20

【 0 0 5 5 】

別の好適な実施形態では、造粒液が以下の組成

$C_1 \sim C_3$  アルコール 40 ~ 55 wt. %、

カンナビノイド 15 ~ 20 wt. %、

スクロース脂肪酸モノエステル 30 ~ 40 wt. %

を有する、上記のいずれかによる方法が提供される。

30

【 0 0 5 6 】

以下の実施例は、本発明及びその好適な実施形態のいくつかを、本発明の範囲を限定するように意図することなく、更に例示するように意味している。

【 実施例 】

【 0 0 5 7 】

実施例 1 ; 粒状体 A の調製

粒状体 A の調製に使用した成分を、表 1 に記載する。

【 0 0 5 8 】

【 表 1 】

表 1

40

成分	wt. %
THC	3.0
SML	6.0
アスコルビン酸	0.3
ラクトース(直接打錠グレード*)	90.7

\*質量加重平均直径<250  $\mu$ m

【 0 0 5 9 】

粒状体 A を、湿式造粒法によって調製する。THC、SML、及びアスコルビン酸 ( A

50

A) の混合物を、エタノール中に溶解させる。得られた溶液を造粒容器内に配置されたラクトースに添加する。エタノールを蒸発させ、得られた粒状体を篩にかける。300  $\mu\text{m}$  の質量加重平均直径を有する粒状体は、更に処理して錠剤にする、又は(硬)ゼラチンカプセル剤中に満たすことができる状態にある。粒状体の結合成分は、THC、SML、及びアスコルビン酸の固溶体からなる。

【0060】

実施例2：粒状体Bの調製

粒状体Bの調製に使用した成分を、表2に記載する。

【0061】

【表2】

10

表2

成分	wt. %
CBD	8.0
SML	16.0
アスコルビン酸	0.8
ラクトース(噴霧乾燥ラクトース*)	75.2

\*質量加重平均直径<200  $\mu\text{m}$

【0062】

20

300  $\mu\text{m}$  の質量加重平均直径を有する粒状体Bを、実施例1に記載したように調製する。

【0063】

実施例3：経口剤形の調製

粒状体A及びBを添加剤とブレンドし、直接打錠して経口錠剤にした。錠剤調製に使用した成分を、表3に示す。

【0064】

【表3】

表3

30

成分	wt. %
粒状体	75
ラクトース(直接打錠グレード*)	23.8
ステアリン酸マグネシウム	1
二酸化ケイ素	0.2

\*質量加重平均直径<250  $\mu\text{m}$

【0065】

経口錠剤についての欧州薬局方(Ph. Eur. 2.9.3)に記載の方法による錠剤に関する溶解試験を実施して、カンナビノイドの溶解速度に対する本明細書に記載の本発明の効果を比較した。純粋なカンナビノイドの溶解速度も、比較のために同じ方法によって測定した。溶解媒体は、希HClでpHを7に再調整した、水中1wt. %のSDSの溶液からなっていた。実験中、溶解媒体の温度を、撹拌しながら36~41の間で維持した。溶解媒体中に錠剤を落とした後、使い捨てシリンジを使用して、様々な時間間隔で試料を採取した。試料をシリンジフィルターで直ちに濾過してHPLCバイアル中に入れ、HPLCによって分析した。

40

【0066】

図1は、本発明によって製剤化した異なるカンナビノイドの溶解試験からの結果を表す。重量百分率(wt. % カンナビノイド)は、溶解媒体に添加される錠剤中に存在するカンナビノイドの総重量と比較した、溶解媒体中のカンナビノイドの重量を指す。

50

## 【 0 0 6 7 】

結果は、水性媒体中のカンナビノイドの溶解速度に対する本発明の好都合な効果を実証する。

## 【 0 0 6 8 】

## 比較例 A

実施例 3 に記載した、粒状体 A から調製した錠剤を、実施例 3 に記載した溶解試験によって、特許である国際公開第 0 2 / 0 6 4 1 0 9 A 2 号パンフレットの実施例 6 により調製した錠剤と比較した。

## 【 0 0 6 9 】

## 【 表 4 】

表 4:比較例 A の組成

成分	wt. %
アスコルビン酸	0.1
トコフェロール	0.2
モノステアリン酸グリセリル (GMS)	5.0
Tween 80	0.5
THC	5.0
デンプン	10.0
ラクトース(直接圧縮グレード*)	79.2

\*質量加重平均直径<250 μm

## 【 0 0 7 0 】

図 2 では、国際公開第 0 2 / 0 6 4 1 0 9 A 2 号パンフレットの実施例 6 と同様に調製した錠剤、及び粒状体 A から実施例 3 と同様に調製した錠剤からの T H C の溶解結果が比較されている。重量百分率 ( w t . % T H C ) は、溶解媒体に添加される錠剤中に存在する T H C の総重量と比較した、溶解媒体中の T H C の重量を指す。

## 【 0 0 7 1 】

国際公開第 0 2 / 0 6 4 1 0 9 A 2 号パンフレットの実施例 6 の製剤において、1 種を超える両親媒性化合物及び崩壊剤を使用しても、T H C の溶解速度は、T H C が本特許の実施例 3 によって製剤化された場合よりも低い。

## 【 0 0 7 2 】

## 比較例 B

両親媒性化合物スクロース脂肪酸エステル ( S M L ) をモノステアリン酸グリセリル ( G M S ) に置き換えたという差異のみを伴って実施例 4 と同様に錠剤を調製した。実施例 5 に記載した溶解試験を、これらの錠剤を用いて実施し、粒状体 A から調製した錠剤及び実施例 4 に記載した錠剤と比較した。

## 【 0 0 7 3 】

図 3 では、T H C 溶解に対するスクロース脂肪酸モノエステル ( S M L ) 及びモノステアリン酸グリセリル ( G M S ) の効果が比較されている。重量百分率 ( w t . % T H C ) は、溶解媒体に添加される錠剤中に存在する T H C の総重量と比較した、溶解媒体中の T H C の重量を指す。

## 【 0 0 7 4 】

製剤中に G M S を含有する錠剤は、経口剤形についての P h . E u r . 仕様にさえ適合していない ( A P I の 7 5 % が 4 5 分以内に放出されなければならない ) 。 6 0 分後、すべての T H C の 7 0 % でさえ、溶解媒体中に放出されておらず、一方、粒状体 A からの錠剤では、T H C 放出の 9 0 % が 1 5 分以内に実現された。

## 【 図面の簡単な説明 】

10

20

30

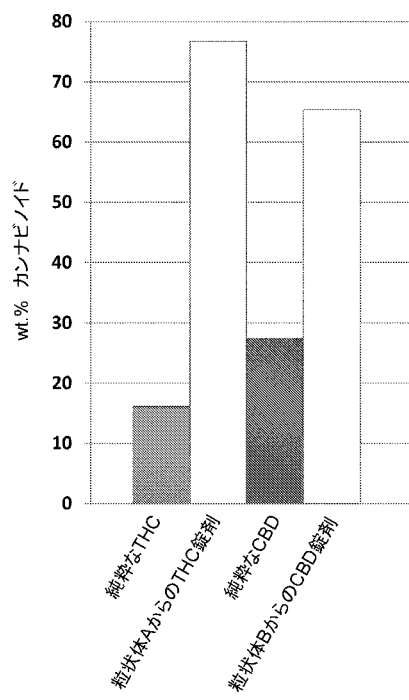
40

50

【 0 0 7 5 】

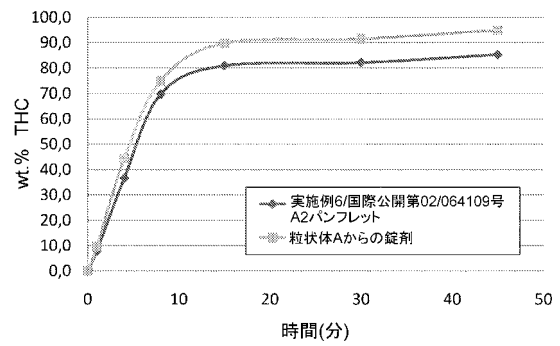
【 図 1 】

Fig. 1



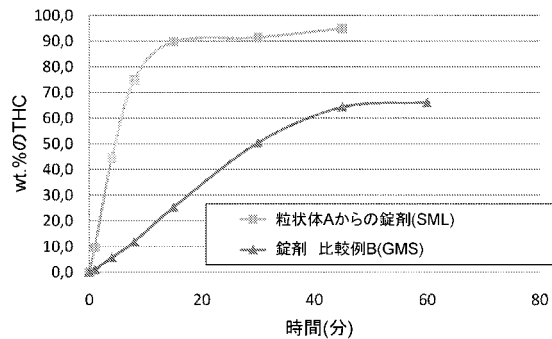
【 図 2 】

Fig. 2



【 図 3 】

Fig. 3



## 【 手続補正書 】

【 提出日 】平成27年1月7日(2015.1.7)

## 【 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 】

40～99wt. %のラクトース粒子と1～60wt. %の結合成分とから構成される顆粒を含む粒状体であって、前記結合成分が前記顆粒内で前記ラクトース粒子を結合させ、前記顆粒が50～500μmの質量加重平均直径を有し、前記結合成分が、25～80wt. %の親油性マトリックス中の10～75wt. %のカンナビノイドの固体分散系又は固溶体であり、前記親油性マトリックスが少なくとも80wt. %のスクロース脂肪酸モノエステルを含有し、前記脂肪酸残基がC<sub>8</sub>～C<sub>18</sub>脂肪酸から選択される、粒状体。

【 請求項 2 】

前記顆粒が、60～95wt. %のラクトース粒子及び5～40wt. %の前記結合成分を含有する、請求項1に記載の粒状体。

【 請求項 3 】

前記脂肪酸残基が飽和C<sub>10</sub>～C<sub>18</sub>脂肪酸である、請求項1又は2に記載の粒状体。

【 請求項 4 】

前記スクロース脂肪酸モノエステルがスクロースモノラウレートである、請求項3に記載の粒状体。

【 請求項 5 】

前記カンナビノイドが、25℃の温度で1mg/ml未満、好ましくは25℃で0.1

mg/ml未満、より好ましくは25で0.003mg/ml未満の、水への溶解度を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の粒状体。

【請求項6】

前記カンナビノイド及び前記スクロース脂肪酸モノエステルの合計が、結合マトリックスの少なくとも80%に相当する、請求項1～5のいずれか一項に記載の粒状体。

【請求項7】

前記結合成分が、前記カンナビノイドを含む分散粒子を含有する固体分散系であり、前記粒子が、2nm～1μmの間の体積加重平均直径を有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の粒状体。

【請求項8】

前記粒状体中の前記顆粒の少なくとも80wt.%が、50～500μmの範囲の直径を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の粒状体。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか一項に記載の粒状体を10～98.8wt.%含有する経口投与単位。

【請求項10】

前記経口投与単位が圧縮錠剤又はカプセル剤である、請求項9に記載の経口投与単位。

【請求項11】

精神障害、行動障害、統合失調症、不安症、てんかん、運動障害、摂食障害、アルツハイマー病、脳卒中、多発性硬化症、脊髄損傷、末梢ニューロパチー、神経原性疼痛、侵害受容性疼痛、又は吐き気の処置で使用するための請求項9又は10に記載の経口投与単位であって、前記処置が、投与単位の経口投与を含む、経口投与単位。

【請求項12】

併用処置において鎮静剤又は鎮静増強剤として使用するための請求項8～10のいずれか一項に記載の経口投与単位であって、前記使用が、前記投与単位の経口投与を含む、経口投与単位。

【請求項13】

請求項1～8のいずれか一項に記載の粒状体を調製する方法であって、

32～250μmの質量加重平均直径を有するラクトース粉末を用意するステップと、

前記ラクトース粉末を造粒液と合わせることによって前記ラクトース粉末を造粒するステップであり、前記造粒液が、有機溶媒中、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコール中の、カンナビノイド及びスクロース脂肪酸モノエステルの溶液を含み、前記脂肪酸残基がC<sub>8</sub>～C<sub>18</sub>脂肪酸から選択される、ステップと、

蒸発によって有機溶媒を除去するステップとを含む、方法。

【請求項14】

前記有機溶媒がエタノールである、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記造粒液が以下の組成：

C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコール 40～55wt.%、

カンナビノイド 15～20wt.%、

スクロース脂肪酸モノエステル 30～40wt.%

を有する、請求項13又は14に記載の方法。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/NL2013/050341

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K9/20 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/004848 A1 (CHONG KUN DANG PHARM CORP [KR]; SHIN HEE-JONG [KR]; LIM JONG-LAE [KR];) 20 January 2005 (2005-01-20) cited in the application example 19	1-15
Y	DE 103 41 264 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]) 24 March 2005 (2005-03-24) the whole document ----- -/--	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 August 2013		05/09/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Villa Riva, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/NL2013/050341

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HENG PAUL WAN SIA ET AL: "Investigation of melt agglomeration process with a hydrophobic binder in combination with sucrose stearate.", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 19, no. 5, August 2003 (2003-08), pages 381-393, XP002684440, ISSN: 0928-0987 the whole document -----	1-12
Y	WO 2008/033024 A2 (ECHO PHARMACEUTICALS B V [NL]; PELLIKAAN HUBERT CLEMENS [NL]; VERMEULE) 20 March 2008 (2008-03-20) cited in the application examples 1,5,8 page 13, lines 12-17 page 12, lines 16-30 -----	1-15



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/NL2013/050341

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005004848 A1	20-01-2005	BR PI0412329 A CN 1819817 A EP 1641437 A1 JP 2007527383 A KR 20050007173 A MX PA06000370 A US 2006177500 A1 WO 2005004848 A1	05-09-2006 16-08-2006 05-04-2006 27-09-2007 17-01-2005 28-03-2006 10-08-2006 20-01-2005
DE 10341264 A1	24-03-2005	AR 045564 A1 AT 355830 T CN 1874760 A DE 10341264 A1 EP 1663160 A2 ES 2284049 T3 HK 1092715 A1 IL 174009 A MX PA06002530 A PE 10412005 A1 PT 1663160 E SI 1663160 T1 US 2006147524 A1 WO 2005023216 A2	02-11-2005 15-03-2007 06-12-2006 24-03-2005 07-06-2006 01-11-2007 13-07-2007 17-02-2010 20-06-2006 09-02-2006 18-06-2007 31-08-2007 06-07-2006 17-03-2005
WO 2008033024 A2	20-03-2008	AU 2007295179 A1 CA 2664315 A1 CN 101541299 A EP 2063861 A2 JP 2010503664 A US 2010008985 A1 WO 2008033024 A2	20-03-2008 20-03-2008 23-09-2009 03-06-2009 04-02-2010 14-01-2010 20-03-2008

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	

(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,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,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

(74)代理人 100148596

弁理士 山口 和弘

(72)発明者 ド フリース , ジャン アルバート

オランダ , エヌエル - 7 0 2 1 エイチエイチ ゼルヘーム , ウォルアースフェーンウェグ 6

(72)発明者 フェルナンデス シド , マリア ヴァネサ

オランダ , エヌエル - 2 0 1 2 ケーイー ハールレム , スカウチェスラーン 37 ルード

(72)発明者 ヘレディア ロペス , アナ マリア

オランダ , エヌエル - 1 0 9 4 イーイー アムステルダム , バンカシュトラート 32 - フォース - ビー

F ターム(参考) 4C076 AA37 AA53 BB01 CC01 DD29 DD41 DD59S DD67 DD68 FF33

FF34 GG12

4C086 AA01 AA02 BA08 MA03 MA05 MA35 MA37 MA52 NA02 NA11

ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20

4C206 AA01 AA02 CA17 MA03 MA05 MA55 MA57 MA72 NA02 NA11

ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20