

(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2023-551415
(P2023-551415A)

(43)公表日
令和5年12月8日(2023. 12. 8)

(51)Int. Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/05 (2006. 01)		A 6 1 K 31/05	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/24 (2006. 01)		A 6 1 K 47/24	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/14 (2017. 01)		A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)		A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 9/14 (2006. 01)		A 6 1 K 9/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-529023(P2023-529023)	(71)出願人	591092198
(86)(22)出願日	令和3年11月12日(2021. 11. 12)		インデナ エッセ ビ ア
(85)翻訳文提出日	令和5年7月12日(2023. 7. 12)		イタリア国 ミラノ ヴィアレ オルトレ
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/060499		ス 1 2
(87)国際公開番号	W02022/101841	(74)代理人	100123788
(87)国際公開日	令和4年5月19日(2022. 5. 19)		弁理士 宮崎 昭夫
(31)優先権主張番号	102020000027408	(74)代理人	100127454
(32)優先日	令和2年11月16日(2020. 11. 16)		弁理士 緒方 雅昭
(33)優先権主張国・地域又は機関	イタリア(IT)	(72)発明者	アレグリーニ、 ビエトロ
			イタリア国 2 0 1 3 9 ミラノ ヴィア
			レ オルトレス 1 2 インデナ エッセ
			ビ ア内
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カンナビジオールの固体分散体

(57)【要約】

【課題】 本発明は、カンナビジオールおよび少なくとも2つの賦形剤を含む組成物に関する。

【解決手段】 ここで少なくとも1つの賦形剤は脂質賦形剤であり、少なくとも1つの賦形剤は親水性賦形剤であり、脂質賦形剤は組成物の全重量の20%以下の量で存在する。本発明はまた、組成物の製造方法およびそれを含む医薬または栄養補助食品製剤に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2-[(1R, 6R)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)-シクロヘックス-2-エニル]-5-ペンチルベンゼン-1, 3-ジオール(CBD2)と少なくとも2種の賦形剤とを含む固体分散形態の組成物であって、少なくとも1つの賦形剤(「賦形剤L」)は脂質賦形剤であり、少なくとも1つの賦形剤(「賦形剤I」)は親水性賦形剤であり、賦形剤Lは組成物の総重量の20%以下の量で存在する、組成物。

【請求項 2】

親水性賦形剤が、組成物の全重量の40%以上の量で存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

脂質賦形剤が、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、脂肪酸、レシチンおよび/またはそれらの組み合わせから選択される、請求項1および2に記載の組成物。

【請求項 4】

脂質賦形剤が、25%以上の量のホスファチジルコリンを含有するヒマワリまたは大豆レシチンである、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

親水性賦形剤が、セルロース、微結晶セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、デンプン、ペクチン、マルトデキストリン、シクロデキストリン、スクロース、フルクトース、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、デキストロース、トレハロース、イヌリン、カラギーナン、アルギン酸、アラビアガム、グアーガム、およびこれらの混合物から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

界面活性剤をさらに含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

界面活性剤が、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、ポリエチレングリコールステアレート、ポリソルベート、ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレンコポリマー、コハク酸d- α -トコフェロールポリエチレングリコール1000、ポリソルベート、PEG40水添ヒマシ油、およびそれらの混合物から選択される、請求項6に記載の組成物。

【請求項 8】

CBD2の脂質賦形剤に対する重量比が0.5以上10未満である、請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

CBD2と親水性賦形剤との重量比が0.1～10の範囲である、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

CBD2の界面活性剤に対する重量比が0.5～10の範囲である、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

有機溶媒の使用を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物を製造する方法。

【請求項 12】

以下の工程を含む、請求項11に記載の方法：

- 脂質賦形剤を有機溶媒に懸濁し、懸濁液(懸濁液A)を得る工程；
- 懸濁液Aを加熱し、脂質賦形剤が溶解するまで攪拌下に保ち、溶液(溶液B)を得る工程；

- c) 溶液Bを加熱し、攪拌下に保ち、CBD 2を加えて溶液（溶液C）を得る工程；
 d) 溶液Cを加熱し、攪拌下に保ち、親水性賦形剤を添加して懸濁液（懸濁液D）を得る工程；
 e) 懸濁液Dの溶媒を除去し、固体（固体E）を得る工程；
 f) 任意で固体Eに潤滑剤および／または滑沢剤を添加し、固体（固体F）を得る工程；
 g) 任意で固体EまたはFを粉碎して粉末を得る工程。

【請求項13】

ステップa)でさらなる界面活性剤を添加する、請求項11または12に記載の方法。

【請求項14】

請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物を含有する経口医薬製剤または栄養補助食品製剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カンナビジオールおよび少なくとも2つの賦形剤を含む組成物、ならびに該組成物の製造方法、およびそれを含む医薬製剤または栄養補助食品製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

「カンナビノイド」という用語は、プロテインGに結合した特定の受容体（「カンナビノイド受容体」と呼ばれる）に結合する能力を共有する天然、半合成、または合成化合物のファミリーを定義し、その刺激は酵素アデニル酸シクラーゼを阻害し、したがってサイクリックAMPの産生を阻害する。この化合物のファミリーは、*Cannabis sativa*の名前に由来し、伝統的な医薬として様々な国において広く用いられる植物種である。

20

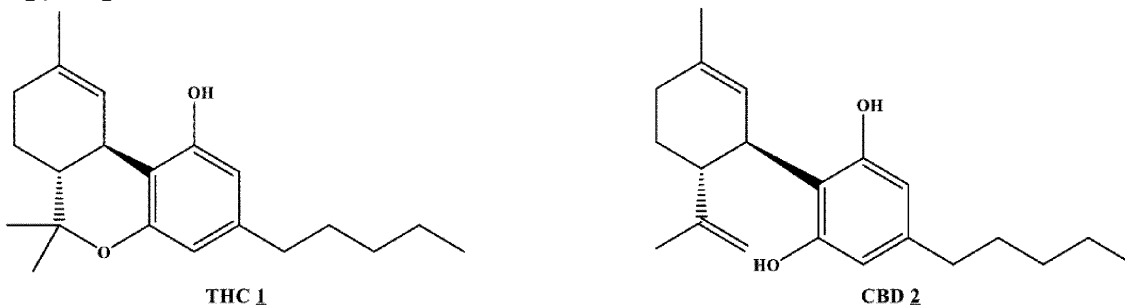
【0003】

カンナビス属の様々な種に属する植物に存在する、植物性カンナビノイドとしても知られる数百種類の天然カンナビノイドの中で2つの代表的化合物は、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール1（テトラヒドロ-6, 6, 9-トリメチル-3-ペンチル-6H-ジベンゾ[*b*, *d*]ピラン-1-オール、以下「THC 1」と呼ぶ）、およびカンナビジオール2、（2-[(1*R*, 6*R*)-3-メチル-6-(プロプ-1-エン-2-イル)-シクロヘックス-2-エニル]-5-ペンチルベンゼン-1, 3-ジオール、以下「CBD 2」と呼ぶ）である。

30

【0004】

【化1】



【0005】

レノックス・ガストー症候群やDravet症候群に伴うけいれんの治療薬として承認されているCBD 2は、抗炎症薬、鎮痛薬、制吐薬、神経保護薬、抗不安薬などとして臨床試験が行われるほど、有望な治療効果を示している。

【0006】

しかしながら、その有望な治療効果にもかかわらず、カンナビジオール2は親油性であるためバイオアベイラビリティが低く、経口製剤の開発における主な問題となっている。実際、カンナビジオール2は、低くて不均一な溶解性のため、消化管の水溶媒中ではほと

50

んど吸収されない。さらに、カンナビジオール2の吸収は、初回通過代謝（または初回通過効果）によりさらに低下し、経口バイオアベイラビリティ値は約6%となる（Izge lov D. et al, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2020 154 108）。

【0007】

カンナビジオール2の溶解性およびバイオアベイラビリティを向上させるために種々の形式で試みられておる。例えば、国際特許出願WO2018/152334に記載されているような、脂質賦形剤（界面活性剤又はトリグリセリド）と組み合わせたCBD2を含む溶液の調製、又は特許出願US2020/0078427に記載されているような、リン脂質のベシクルにカプセル化されたCBD2を含む溶液とすること、さらなる製剤例において、国際特許出願WO2017/098502に記載されているようにCBD2は、固体または半固体製剤中のリン脂質と組み合わせられ、あるいは脂肪または溶媒を使用せずに調製されることもある。

10

【0008】

CBD2とリン脂質の超分子複合体（ミセル、ベシクルなど）は、脂質含量が高いため、前記製剤中で形成される。前記複合体は、カイロミクロンとの相互作用により、腸から直接リンパ系に運ばれ、肝臓での代謝を回避する。

【0009】

カイロミクロンを介した吸収は初回通過代謝を回避することができ、CBD2のバイオアベイラビリティを部分的に増加させるが、リンパ管吸収は次のような主な欠点をもたらす。長い吸収時間とCBD2の限られた組織分布（主に筋肉と脂肪組織）である。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

これらのことから、CBD2を含む新しい製剤を開発し、バイオアベイラビリティだけでなく、吸収率や組織分布も高める必要があることは明らかである。

【0011】

本発明は、カンナビジオール2および少なくとも2種以上の賦形剤を含む固体分散体、関連する調製プロセス、ならびにそれらを含む医薬製剤または栄養補助食品製剤に関する。

30

【課題を解決するための手段】

【0012】

その第一の態様において、本発明は、CBD2及び少なくとも2つの賦形剤を含み、少なくとも1つの賦形剤（「賦形剤L」）が脂質賦形剤であり、少なくとも1つの賦形剤（「賦形剤I」）が親水性賦形剤であり、賦形剤Lが組成物の全重量の20%以下の量で存在する、固体分散体、典型的には固体粉末分散体の形態の組成物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

疑義を避けるために、用語「賦形剤L」は、脂質賦形剤または脂質賦形剤の混合物を意味する；組成物中の賦形剤Lが脂質賦形剤の混合物である場合、各賦形剤の量は、他の賦形剤と同じであっても異なってもよく、いずれにしてもそれらの総量は、組成物の総重量の20%以下である；用語「賦形剤I」は、親水性賦形剤または親水性賦形剤の混合物を意味し；組成物中の賦形剤Iが親水性賦形剤の混合物である場合、各賦形剤の量は、他の賦形剤と同じであっても異なってもよく、いずれにしてもそれらの総量は、組成物の総重量の40%以下である。さらにまた、疑義を避けるために、賦形剤Lは、組成物の総重量の0（ゼロ）以外の量、好ましくは1%～20%、5%～20%または10%～20%の範囲の量で存在し；賦形剤Iは、組成物の総重量の100%以外の量、好ましくは40%～98%、40%～90%、40%～80%、40%～70%または40%～60%の範囲の量で存在する。

40

【0014】

50

本発明において、用語「固体分散体」は、2つ以上の成分の系を定義し、ここで、第1の成分（本発明の特定の場合、カンナビジオール2）は、第2の成分中または成分の混合物中（この特定の場合、賦形剤LおよびI中）に均質に分散され；得られる、物理的に均一な系において、ミセル、リポソームまたはマイクロエマルションのような超分子複合体の形成はない。

【0015】

賦形剤LおよびIならびにカンナビジオール2に加えて、本発明による固体分散体はまた、さらなる賦形剤、典型的には界面活性剤および／または滑沢剤および／または滑沢剤を含むことができ；全体として、カンナビジオール2およびさらなる賦形剤の個々の量の合計は、組成物の総重量の40%以下である。

10

【0016】

その好ましい態様において、本発明による組成物は、CBD2、賦形剤L、賦形剤Iおよび界面活性剤を含む。

【0017】

第二の態様において、本発明は、有機溶媒の使用を含むCBD2の固体粉末分散体の製造方法に関する。

【0018】

特に、この製造方法では、有機溶媒の存在下で、CBD2、賦形剤Lおよび賦形剤Iを最初に混合し、その後、溶媒を除去して固体分散体を得る。

【0019】

第三の好ましい態様において、本発明は、CBD2の固体粉末分散体の形態の組成物を含む経口医薬製剤または栄養補助食品製剤に関する。

20

【0020】

典型的には、賦形剤Lは、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、脂肪酸、レシチンおよびそれらの組み合わせから選択される。

【0021】

本発明において、「レシチン」の語は、大豆、ヒマワリ、卵や他の動物源または植物源から得られる物質を意味し、これには、ホスファチジルコリン、水添ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、リゾホスファチジルコリン、リゾレシチン、リゾホスファチジルセリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸およびこれらの組み合わせが主原料として含まれ、アシル基は同一でも異なってもよく、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸またはリノレン酸に由来する。

30

【0022】

好ましくは、賦形剤Lは、25%以上の量のホスファチジルコリンを含むヒマワリまたは大豆レシチンであり；好ましくは、賦形剤Lは、90%以上の量のホスファチジルコリンを含むヒマワリまたは大豆レシチンである。例えば、賦形剤Lは、ホスファチジルコリンを90%以上の量で含む大豆レシチンであり、Epikuron(商標) 200として市販されている。

40

【0023】

典型的には、賦形剤Iは、セルロース、微結晶セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、デンプン、ペクチン、マルトデキストリン、シクロデキストリン、スクロース、フルクトース、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール、デキストロース、トレハロース、イヌリン、カラギーナン、アルギン酸塩、アラビアガムおよびグアールガム；最も好ましい態様では、賦形剤Iは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは微結晶セルロースまたはそれらの組み合わせである。

【0024】

50

好ましい実施形態において、賦形剤 I は、組成物の全重量の 40% 以上の量で存在する。

【0025】

典型的には、界面活性剤は、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、ポリエチレングリコールステアレート、ポリソルベート、ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレンコポリマー、d-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000 コハク酸塩、ポリソルベート、マクロゴール（商標）、15-ヒドロキシステアレート、PEG 40 水添ヒマシ油、脂肪酸のポリグリセリドエステルおよびそれらの混合物から選択され；好ましくは、界面活性剤はポリエチレングリコールステアレートである。

【0026】

好ましい実施形態において、本発明による固体分散体は、CBD 2、25% 以上の量のホスファチジルコリンを含むヒマワリまたは大豆レシチン、および少なくとも 2 種のセルロースまたはセルロース誘導体および界面活性剤を含む。

【0027】

さらなる好ましい実施形態において、本発明による固体分散体は、CBD 2、25% 以上の量のホスファチジルコリンを含むヒマワリまたは大豆レシチン、少なくとも 2 種のセルロースまたはセルロース誘導体、界面活性剤、および滑剤および／または滑沢剤を含む。

【0028】

最も好ましい実施形態において、本発明による固体分散体は、CBD 2、90% 以上の量のホスファチジルコリンを含むヒマワリまたは大豆レシチン、少なくとも 2 種のセルロースまたはセルロース誘導体、界面活性剤、および滑剤および／または滑沢剤を含む。

【0029】

本発明の第二の態様に関して、製造方法は好ましくは以下の工程からなる：

- 賦形剤 L を有機溶媒に懸濁し、懸濁液（懸濁液 A）を得る；
- 懸濁液 A を加熱し、賦形剤 L が溶解するまで攪拌下に維持し、溶液（溶液 B）を得る；
- 溶液 B を加熱し、攪拌下に維持し、CBD 2 を加えて溶液（溶液 C）を得る；
- 溶液 C を加熱し、攪拌下に維持し、賦形剤 I を添加して懸濁液（懸濁液 D）を得る；
- 懸濁液 D の溶媒を除去し、固体（固体 E）を得る；
- 固体 E に潤滑剤および／または滑剤を任意に添加し、固体（固体 F）を得る；
- 固体 E または F を任意に粉砕して粉末にする。

【0030】

固体分散体が使用される医薬製剤または栄養補助食品製剤に応じて、ステップ a) - e) のみからなる製造方法、またはオプションのステップ f) - g) も使用することができる。ステップ a) - e) からなる製造方法は、顆粒の形態の固体分散体を生じ、その顆粒は、可変の不均一なサイズを有する；逆に、ステップ a) - g) からなる製造方法は、通常 10 ~ 500 μm の範囲の均一な粒子サイズを有する固体粉末分散体を生じる。

【0031】

特に、ステップ a) で使用される CBD 2 と賦形剤 L との比は 0.5 を超え、1.0 未満であり、特に、CBD 2 と賦形剤 L との比は 2 を超え 5 未満であり、好ましくは、カンナビジオール 2 と賦形剤 L との比は 2.5 である。

【0032】

ステップ d) において賦形剤 I の混合物が使用される場合、特に、異なる量の 2 つの賦形剤 I が使用される場合、より多い量で存在する賦形剤は組成物の総重量の少なくとも 40% を構成し、一方、より少ない量で存在するものは 20% を超えない量、好ましくは 10% を超えない量で存在する。

【0033】

典型的には、カンナビジオール 2 と 1 つ以上の賦形剤 I との間の比は、0.1 ~ 1.0 の間の範囲に入る；特に、2 つ以上の賦形剤 I の場合、カンナビジオール 2 と、より多い量

10

20

30

40

50

で存在する賦形剤 I との間の比は、0.1～2の間に、一方、より少ない量で存在する2つ以上の賦形剤 I との間の比は、2～8の間に、好ましくは、CBD 2 と賦形剤 I との間の好ましい比は、大きい量と小さい量にそれぞれ存在する賦形剤 I について、0.3～0.7 および 3.5～6 の範囲である。

【0034】

ステップ a) において、使用される溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサンから選択され、好ましくは、使用される溶媒は、エタノールおよび酢酸エチルから選択される。

【0035】

ステップ a) では、賦形剤 L に加えて、任意に界面活性剤も有機溶媒中に懸濁させることができ；好ましくは、CBD 2 と任意の界面活性剤との間の比率は、0.5～10；より好ましくは、1.5～5 の範囲である。

10

【0036】

典型的には、ステップ b) において、懸濁液 A は、脂質賦形剤が部分的または完全に溶解するまで、好ましくは完全に溶解するまで、攪拌および加熱下に維持される。

【0037】

ステップ b) ～ d) では、温度は 25～130℃の範囲に維持され、特に温度は 50～90℃の範囲に維持され、さらに特に温度は 60～70℃の範囲に維持される。

【0038】

ステップ d) では、蒸留、低圧蒸留および噴霧乾燥から選択される技術を使用して溶媒を除去し；好ましくは、低圧蒸留である。

20

【0039】

ステップ f) において、使用される潤滑剤および／または滑沢剤は、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、シリカおよびタルクから選択され、好ましくはシリカである。

【0040】

特に、潤滑剤および／または滑沢剤は、組成物の全重量の 5% を超えない量で存在する。

【0041】

ステップ g) では、固体 F を 10～500 μm の粒径に粉砕する。

【0042】

本発明による製造方法では、ステップ a) ～ g) のいずれも、例えば可溶化、希釈または懸濁のために水を使用しない。

30

【0043】

さらに、本発明では、ステップ a) ～ g) のいずれも、合成油、半合成油または天然油のような油性担体の添加を伴わない。

【0044】

実施例 1 に記載されたように調製された CBD 2 の固体粉末分散体の溶解性を、模擬生体液中で評価した。特に、カンナビジオール 2 の固体粉末分散体について、CBD 2 の固体粉末分散体に類似した組成の機械的混合物と、CBD 2 を含まないものについて、pH = 6.5 の絶食状態の模擬腸液（以下、FaSSIF と呼ぶ）および pH = 5 の摂食状態の模擬腸液（以下、FeSSIF と呼ぶ）中における溶解性の比較試験を行った。本明細書において、「機械的混合物」という用語は、溶媒の使用を伴わない混合技術によってアマルガム化された 1 つ以上の固体の組み合わせを意味する。

40

【0045】

性の増加が固体粉末分散体中で観察され、CBD 2 を含まないものと比較して 161%、機械的混合物のカンナビジオール 2 と比較して 124% に達する。FaSSIF では、CBD 2 の溶解性の増加が固体粉末分散体中で観察され、CBD 2 を含まないものと比較して 64%、機械的混合物のカンナビジオール 2 と比較して 61% に達した。

【0046】

溶解性試験の結果により、CBD 2 を含まないものと比較した場合だけではなく、機械

50

的混合物中に含まれるCBD2と比較した場合でも、CBD2の溶解性が大きく増加することを示している。この驚くべき結果は、CBD2を賦形剤と単に混合するだけでは溶解性を著しく増加させるには不十分であり、本発明による固体分散体の場合のようにCBD2の均質な分布を得ることが重要であることを示している。

【0047】

理論的な制約に束縛されることなく、固体分散体中に存在するカンナビジオール2の溶解性の増加は、調製プロセスにおける有機溶媒の使用に起因する。実際、ステップb)～d)で実施される組成物の種々の成分の可溶化は、カンナビジオール2が分散混合物中に均一に存在する均質な固体分散体を生じる。

さらに、賦形剤Lが組成物の全重量の20%以下の量で存在するという事実は、賦形剤－カンナビジオール2の相互作用により、親油性性質を有するカンナビジオール2の溶解性を増加させるが、ミセル、マイクロエマルジョンまたはリポソームのような超分子複合体の形成には至らない。複合体の存在は、含有する有効成分を「放出」させる必要があるため、吸収率に悪影響を及ぼすという欠点がある。これらの要因に鑑みて、前記超分子複合体の形成確率を低減するために、実施例1の固体分散体と比較して賦形剤Lの量をさらに低減する可能性を確立するために比較実験を行った。

【0048】

表1に示すように、実施例4の分散体および実施例5の分散体はいずれも、実施例1の分散体よりも少量の賦形剤Lを含み、さらに、実施例5の分散体はさらなる界面活性剤を含む。

【0049】

【表1】

	実施例1	実施例4	実施例5
CBD 2	10%	25%	25%
賦形剤L	20%	15%	10%
界面活性剤	---	---	8%
賦形剤I	63%	53%	46%
賦形剤I	5%	5%	6%
グリダント	2%	2%	5%

【0050】

実施例4および5に記載されるように調製されたカンナビジオール2の固体粉末分散体の溶解性をFassifで評価した。表3から実施例6に記載される結果から分かるように、実施例4および5の固体分散体中のカンナビジオール2の溶解性は、カンナビジオール2を含まないものと比較して、それぞれ37%および452%増加した。実施例4による固体分散体のカンナビジオール2の溶解性と、実施例5による固体分散体のカンナビジオール2の溶解性との間の差は、90%以上のホスファチジルコリン(Epikuron(商標) 200)を含むレシチンの使用、および界面活性剤の存在に起因すると推測される。

【0051】

実施例5に従って調製したカンナビジオール2の固体粉末分散体を、その吸収速度およびメカニズムを評価するためのin vivo薬物動態学的試験に使用した。試験は以下の製剤で実施した：

【0052】

製剤1：カンナビジオール2のゴマ油と無水エタノール溶液；

製剤2：カルボキシメチルセルロースナトリウム(1%)およびポリソルベート80(0.25%)を含む水性懸濁液中のカンナビジオール2

製剤3：カルボキシメチルセルロースナトリウム(1%)を含む水性懸濁液中の、実施例5によるカンナビジオール2の固体分散体

【0053】

10

20

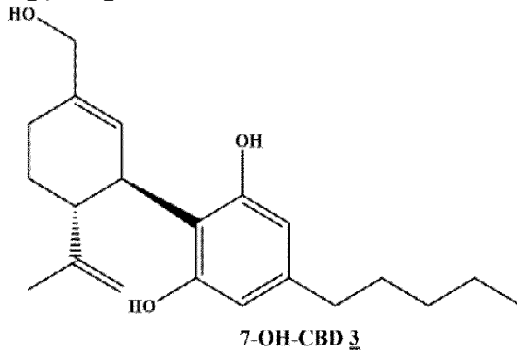
40

50

THC 1、CBD 2 および 7-ヒドロキシカンナビジオール-3, 2-[(1R, 6R)-3-(ヒドロキシメチル)-6-(1-メチルエチル)-2-シクロヘキセン-1-イル]-5-ペンチル-1, 3-ベンゼンジオール、以下「7-OH-CBD 3」と称する、の血漿濃度を、1 日前および 0.25、0.50、1、2、3、6 および 24 時間後に、50 mg/kg のカンナビジオール 2 に相当する製剤 1-3 をオスの Sprague Dawley ラットに単回投与した。

【0054】

【化 2】



【0055】

実施例 8 の表 4 に示す薬物動態試験の結果からわかるように、CBD 2 の血漿中濃度に関しては、驚くべきことに、製剤 2 および 3 の投与後約 3 時間で最大濃度のピーク (C_{max}) に達するのに対し、製剤 1 については、投与後 6 時間で前記ピークに達する。

20

【0056】

また、製剤 1 の投与により、血漿中 CBD 2 濃度が製剤 3 の投与後の濃度よりも高くなり、製剤 2 の投与による濃度よりも高くなることがわかる。

【0057】

特定の理論を支持するものではないが、3 つの異なる製剤の *in vivo* 薬物動態試験で測定された最大濃度およびそれに達するまでの時間の違いは、賦形剤 L の含有量の違いに起因する。実際、賦形剤 L の存在は、CBD 2 の溶解性を増加させることによって影響を与え、その結果、CBD 2 のバイオアベイラビリティを増加させるだけでなく（上記の溶解性試験の結果によって実証されたように）、量によっては、CBD 2 の吸収機構にも影響を与える可能性がある。例えば、製剤 1 におけるゴマ油の存在は、CBD 2 の吸収に全体的な遅延を生じさせ、胃レベルでの胃の排泄時間の短縮と腸レベルでの脂質消化プロセスの開始を引き起こし、カイロミクロンによる CBD 2 の吸収につながる。この吸収機構は CBD 2 の分配を遅らせるだけでなく、より少ない分布も起こす。一方では、腸からリンパ系への直接アクセスにより、CBD 2 が肝臓で代謝されるのを避けることができるが、他方では、カイロミクロンのサイズが大きいいため、毛細管吸収が制限され、CBD 2 の組織分布が不均一になり、脂肪組織や筋肉組織のような組織が神経組織のような他の組織よりも有利になる。

30

【0058】

本発明による CBD 2 の固体粉末分散体を含有する製剤 3 は、製剤 1 のカイロミクロン経路の吸収および製剤 2 のそれとは異なる吸収機構を示す。実際、実施例 8 の表 6 は、製剤 3 の CBD 2 について、投与 1 時間後および 3 時間後に測定された 2 つの吸収ピークを示し、これは 2 つの腸管吸収ウィンドウに対応し、第 1 は小腸で、第 2 は遠位部または盲腸および／または近位結腸である。当該機構により吸収された CBD 2 の一部は、実施例 8 の表 6 に示した 7-OH-CBD 3 / CBD 2 濃度比の比較により確認されるように、肝臓で代謝されるが、残りは、製剤 1 および 2 の CBD 2 よりも迅速に吸収され、より高い容積で、様々な組織間でより均等に分布する。

40

【0059】

製剤 3 の迅速な吸収は、短い吸収時間の観点から、カンナビジオール 2 の固体粉末分散

50

体は、特に有利である。例えば、鎮痛剤、抗炎症剤または抗不安薬製剤、またはより一般的には、迅速な治療応答を必要とする状態の治療に使用され得る。さらに、製剤3に含まれるCBD2の組織分布、例えば神経組織における分布は、製剤1や市販品Epidiolex（商標）のような油を含む製剤よりも大きいことから、CBD2は既知の反応とは異なる薬理学的反応を示すと推測できる。

【0060】

本発明の第3の態様を特に参照すると、経口製剤の例としては、錠剤、チュアブル錠剤、カプセル剤、ソフトゼラチンカプセル剤、ハードゼラチンカプセル剤、バー剤、キャンディー剤、シリアル剤、シリアルコーティング剤およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。製剤は、既知の方法および成分から製造することができる。例えばRemington: "The Science and Practice of Pharmacy", 第22版、Pharmaceutical Press、2013年に記載されている。

10

【0061】

前記成分の例としては、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、コーティング剤、着色剤、吸収促進剤、可溶化剤、安定剤、香料、甘味料、防腐剤、保存剤、酸化防止剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

【実施例】

【0062】

材料と方法

20

本発明による固体分散体の調製に使用され、以下の実施例1～8の実験部分に引用されている材料は、すべて市販されているものである。

実施例8で報告した薬物動態試験の結果は、TurboVエレクトロスプレーインターフェースを備えたAPI 4000トリプル四重極質量分析計に接続したExion LC 100システムを用いた生体試料のLC-MS分析により得られた。

クロマトグラフィー分離は、Agilent Zorbax（商標）プレカラム付きAgilent Zorbax（商標）SB-C18カラムを使用し、40℃に維持した。クロマトグラフィー分析では、以下のグラジエントに従った溶離液混合物を使用した。

【0063】

30

【表2】

分	フェーズA（酢酸アンモニウム）	フェーズB（アセトニトリル）
0～5分	70％から10％へ	30％から90
5～10分	10％	90％
10～13分	70％	30％

質量分析計はマイナスイオンモードで使用され、イオン化ポテンシャルは-4.5 kVであった。

【0064】

実施例1（本発明による）-CBD2（タイプ1）の固体粉末分散体

20 gのヒマワリレシチン（Emulpur（商標）/SF）をEtOH（3000 mL）に懸濁し、得られた懸濁液を70℃に加熱し、攪拌下に30分間維持し、レシチンの溶解を促進した。10 gのカンナビジオール2、63 gの微結晶セルロースおよび5 gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを、得られた溶液に添加した。攪拌および加熱下で30分後、低圧蒸留によって懸濁液から溶媒を除去した。得られた固体にシリカ2 gを加え、98 gとした。得られた固体混合物を10～500 μmの粒度に粉砕した。

40

【0065】

実施例2（比較例）-CBD2の機械的混合物

10 gのカンナビジオール2、20 gのヒマワリレシチン（Emulpur（商標）/SF）、63 gの微結晶セルロース、5 gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、およ

び 2 g のシリカを、均質な混合物が得られるまで混合した。

【0066】

実施例 3 ー模擬胃液中での溶解性試験 [CBD、CBD 2 の固体粉末分散体、CBD 2 の機械的混合物]。

実施例 1 に従って調製した固体分散体について、異なる生物学的関連媒体中での溶解性試験を実施し、摂食および絶食条件下での腸内での挙動を評価した。溶解性試験は FaSSIF (pH 6.5) と FeSSIF (pH 5) で行った。

10-20 mL の FaSSIF と FeSSIF を 40 mL のガラスバイアルに入れた。予想される飽和溶解性を超える量の、実施例 1 に従って調製した固体分散体、および実施例 2 に従って調製した機械的混合物をバイアルに添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌下に維持した。混合物を 0.45 μm の PTFE メンブレンフィルターでろ過した。ろ過した溶液を HPLC 装置で分析した。

10

表 2 は、FaSSIF 中および FeSSIF 中のカンナビジオール 2、実施例 1 に従って調製した固体分散体、および実施例 2 に従って調製した機械的混合物の濃度を比較したものである。

【0067】

【表 3】

表 2

	カンナビジオール 2 (mg/mL) 濃度	CBD2 に対する 増加率	実施例 2 の機械的混 合物と比較した増加率
	FaSSIF		
カンナビジオール 2	0.067	---	---
実施例 2 による機械 的混合物	0.078	16	---
実施例 1 による固体 分散液	0.175	161	124
	フェッシフ		
カンナビジオール 2	0.278		
実施例 2 による機械 的混合物	0.283	2	
実施例 1 による固体 分散液	0.457	64	61

【0068】

実施例 4 (本発明による) ー CBD 2 の固体粉末分散体

15 g のヒマワリレシチンを EtOH (3000 mL) に懸濁し、得られた懸濁液を 70 °C に加熱し、レシチンが完全に溶解するまで 30 分間攪拌した。25 g のカンナビジオ

ール2、53gの微結晶セルロースおよび5gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを、得られた溶液に添加した。攪拌および加熱下で30分後、溶媒を低圧蒸留によって溶液から除去した。得られた固体にシリカ2gを加え、98gとした。得られた固形混合物を10～500μmの粒度に粉碎した。

【0069】

実施例5（本発明による）－CBD2の固体粉末分散体

大豆ホスファチジルコリン（Epikuron（商標）200）10gとポリエチレングリコールステアレート（Gelucire（商標）48/16）8gをEtOH（3000mL）に懸濁し、得られた懸濁液を70℃に加熱し、レシチンとポリエチレングリコールステアレートが完全に溶解するまで30分間攪拌下に維持した。25gのカナ

10

【0070】

実施例6－模擬胃液中での溶解性試験〔CBD、CBD2の固体粉末分散体、CBD2の固体粉末分散体〕。

実施例4および5に従って調製した固体分散体のFaSSIF（pH6.5）での溶解性試験を行い、絶食条件下での腸内での挙動を評価した。

10～20mLのFaSSIFを40mLのガラスバイアルに入れた。予想される飽和溶解度を超える量の実施例4および5に従って調製した固体分散体をバイアルに添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌下に維持した。混合物を0.45μmのPTFEメンブランフィルターでろ過した。ろ過した溶液をHPLC装置で分析した。

20

【0071】

【表4】

表3

表3は、カンナビジオール2、実施例4に従って調製した固体分散液、および実施例5に従って調製した機械的混合物の濃度を比較したものである。	カンナビジオール2 (mg/mL) 濃度	CBD2に対する増加率
カンナビジオール2	0.067	—
実施例4による固体分散液	0.092	37
実施例5による固体分散液	0.370	452

【0071】

実施例7－薬物動態試験用CBD製剤

薬物動態試験に使用した製剤は、以下の方法で投与直前に調製した：

・製剤1：カンナビジオール2をゴマ油と無水エタノールの9：1混合物に懸濁した。懸濁液は、CBD2が完全に溶解するまで室温で磁気攪拌下に維持された。CBD2の最終濃度：10mg/mL。

・製剤2：カンナビジオール2をカルボキシメチルセルロースナトリウム（1%）とポリソルベート80（0.25%）の水溶液に懸濁した。CBD2の最終濃度：10mg/mL。

・製剤3：実施例5によるカンナビジオール2の固体粉末分散体を、カルボキシメチルセ

50

ルロースナトリウム（１％）の水溶液に懸濁した。ＣＢＤ２の最終濃度：３８．８ｍｇ／ｍＬ。

【００７２】

実施例８－薬物動態試験の結果

１８匹のオスのＳｐｒａｇｕｅ Ｄａｗｌｅｙラット（６週齢、体重１８９～２２９ｇ）を、温度２１．５℃±１．５℃、相対湿度５５％±１５％の１２時間明暗サイクルのケージ（１ケージあたり２匹）に収容した。Ｐｒｉｓｔｉｍａ（登録商標）パッケージに含まれるプログラムを用いて、動物を治療群に無作為に割り付けた。前日の夜から治療６時間後まで絶食させた。治療直前に調製した製剤１～３を、胃プローブを用いて単回投与した。

麻酔（セボフルラン）後、投与前と投与０．２５、０．５、１、２、３、６、２４時間後に後眼窩神経叢から血液サンプルを採取した。

ヘパリン処理したチューブに採取した血液サンプルは、直ちに氷上に置き、遠心分離（３分、１００００ｒｐｍ、＋４℃）まで保冷した。少なくとも１５０μＬの血漿を採取し、２つのアリコートに分け、分析まで－８０℃の冷凍庫で保存した。

【００７３】

【表５】

表４

12 h	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC 0-inf_obs (ng/mL* h)
処方１	6 (±0)	1287.97 (±512.24)	6232.24 (±2355.43)**
処方２	3 (±1.55)	365.07 (±91.08)	2090.34 (±629.65)**
処方３	2.8 (±1.83)	1012.84 (±916.19)	5085.09 (±6086.84)

【００７４】

【表６】

表５

24 h	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC 0-inf_obs (ng/mL* h)
処方１	6 (±0)	1287.97 (±512.24)	14193.28 (±5480.60)**
処方２	3 (±1.55)	365.07 (±91.08)	3466.98 (±1456.11)**
処方３	2.8 (±1.83)	1012.84 (±916.19)	8861.71 (±12486.97)

【００７５】

【表 7】

表 6

	処方 1	処方 2	処方 3
投与後の時間 (h)	[CBD 2] (ng/mL) 血漿中	[CBD 2] (ng/mL) 血漿中	[CBD 2] (ng/mL) 血漿中
0	0	0	0
0.25	1.81 (±3.82)	69.74 (±36.75)	197.94 (±112.75)
0.5	11.6 (±5.18)	114.42 (±78.48)	274.91 (±151.91)
1	46.64 (±26.40)	148.14 (±83.29)	402.44 (±148.01)
2	93.06 (±33.08)	284.48 (±35.86)	234.19 (±112.85)
3	93.03 (±30.52)	307.45 (±98.37)	798.92 (±696.78)
6	1287.97 (±512.24)	216.78 (±149.54)	603.34 (±1044.10)
12	38.87 (±10.96)	7.49 (±8.81)	20.48 (±32.99)
投与後の時間 (h)	[7-OH-CBD 3] (ng/mL) 血漿中	[7-OH-CBD 3] (ng/mL) 血漿中	[7-OH-CBD 3] (ng/mL) 血漿中
0	0	0	0
0.25	0	0	1.78 (±3.08)
0.5	0	3.08 (±5.28)	10.08 (±11.83)
1	0.44 (±0.71)	7.28 (±8.69)	24.56 (±18.26)
2	0.87 (±1.49)	31.75 (±3.82)	22.17 (±20.81)
3	4.01 (±4.50)	25.85 (±17.80)	52.37 (±50.25)
6	69.5 (±23.28)	15.62 (±13.65)	28.12 (±38.15)
12	---	---	---
投与後の時間 (h)	[7-OH-CBD 3/CBD 2] (ng/mL) 血漿中	[7-OH-CBD 3/CBD 2] (ng/mL) 血漿中	[7-OH-CBD 3/CBD 2] (ng/mL) 血漿中
0	0	0	0
0.25	0	0	0.01 (±0.01)
0.5	0	0.02 (±0.03)	0.03 (±0.03)
1	0.01 (±0.01)	0.04 (±0.04)	0.05 (±0.02)
2	0.01 (±0.01)	0.11 (±0.01)	0.08 (±0.05)
3	0.03 (±0.03)	0.08 (±0.04)	0.06 (±0.03)
6	0.06 (±0.01)	0.06 (±0.04)	0.04 (±0.04)
12	---	---	---

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2021/060499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/10 A61K47/24 A61K47/44 ADD.				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K				
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				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X, P	CN 111 991 444 A (YUNNAN HANMENG PHARMACEUTICAL CO LTD) 27 November 2020 (2020-11-27) paragraph [0022] - paragraph [0026]; claims; example 2 -----	1-3, 5-8, 10, 14		
X	WO 2020/014776 A1 (RAPID DOSE THERAPEUTICS CORP [CA]) 23 January 2020 (2020-01-23) page 15, paragraph third - page 23, paragraph second; claims; example 1 -----	1-3, 5-10, 14 4, 11-13		
A	WO 2018/152334 A1 (MOLECULAR INFUSIONS LLC [US]) 23 August 2018 (2018-08-23) cited in the application claims 1, 2, 5-7 -----	1-14		
	-/-			
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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 2 February 2022		Date of mailing of the international search report 11/02/2022		
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 Couckuyt, Philippe		

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/060499

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2018/250262 A1 (RENWICK JEFF [CA] ET AL) 6 September 2018 (2018-09-06) examples 2, 6, 10 -----	1-14
A	WO 2020/016653 A1 (GLATT GMBH [DE]) 23 January 2020 (2020-01-23) claims -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/060499

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 111991444	A	27-11-2020	NONE	
WO 2020014776	A1	23-01-2020	CA 3106579 A1	23-01-2020
			US 2021267934 A1	02-09-2021
			WO 2020014776 A1	23-01-2020
WO 2018152334	A1	23-08-2018	AU 2018221739 A1	29-08-2019
			CA 3053158 A1	23-08-2018
			CN 110636834 A	31-12-2019
			CO 2019009986 A2	30-09-2019
			EP 3582755 A1	25-12-2019
			JP 2020509081 A	26-03-2020
			US 2020037638 A1	06-02-2020
			WO 2018152334 A1	23-08-2018
US 2018250262	A1	06-09-2018	NONE	
WO 2020016653	A1	23-01-2020	AU 2019304570 A1	04-03-2021
			AU 2019306787 A1	25-02-2021
			AU 2019307846 A1	25-02-2021
			AU 2019307847 A1	04-03-2021
			BR 112021001323 A2	20-04-2021
			BR 112021001326 A2	20-04-2021
			BR 112021001345 A2	20-04-2021
			BR 112021001350 A2	20-04-2021
			CA 3108112 A1	23-01-2020
			CA 3108214 A1	23-01-2020
			CA 3108215 A1	23-01-2020
			CA 3108216 A1	23-01-2020
			CN 112739328 A	30-04-2021
			CN 112770726 A	07-05-2021
			CN 112770727 A	07-05-2021
			CN 112888429 A	01-06-2021
			EP 3823595 A1	26-05-2021
			EP 3823596 A2	26-05-2021
			EP 3823597 A2	26-05-2021
			EP 3823598 A2	26-05-2021
			US 2020046642 A1	13-02-2020
			US 2020046643 A1	13-02-2020
			US 2020046787 A1	13-02-2020
			US 2020061022 A1	27-02-2020
			US 2021038520 A1	11-02-2021
			US 2021052500 A1	25-02-2021
			US 2021220278 A1	22-07-2021
			WO 2020016653 A1	23-01-2020
			WO 2020016656 A2	23-01-2020
			WO 2020016658 A2	23-01-2020
			WO 2020016659 A2	23-01-2020

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 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロンキ、 マッシモ
イタリア国 20139 ミラノ ヴィアレ オルトレス 12 インデナ エッセ ピ ア内

(72)発明者 リバ、 アントネラ
イタリア国 20139 ミラノ ヴィアレ オルトレス 12 インデナ エッセ ピ ア内
Fターム(参考) 4C076 AA30 AA32 BB01 CC01 CC05 DD08F DD09A DD09F DD15A DD29 DD38 DD41 DD46 DD46F
DD63A DD67 EE23F EE30 EE31 EE32 EE36 EE38 EE39 EE48F EE58 FF02 FF04 FF33
FF43 GG10
4C206 AA01 AA02 AA10 CA19 KA01 KA17 MA03 MA05 MA63 MA72 NA11 ZA02 ZB11