

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-22115

(P2006-22115A)

(43) 公開日 平成18年1月26日(2006.1.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	

審査請求 有 請求項の数 18 O L (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-248724 (P2005-248724)	(71) 出願人	501079668
(22) 出願日	平成17年8月30日 (2005. 8. 30)		プリストルーマイヤーズ スクイブ カン
(62) 分割の表示	特願2000-550462 (P2000-550462)		パニー
原出願日	平成10年8月4日 (1998. 8. 4)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
(31) 優先権主張番号	09/083, 597		8 5 4 3 - 4 0 0 0 プリンストン ルー
(32) 優先日	平成10年5月22日 (1998. 5. 22)		ト 2 0 6 アンド プロヴァンスライン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ロード ビーオーボックス 4 0 0 0
		(74) 代理人	100071755
			弁理士 齊藤 武彦
		(74) 代理人	100070530
			弁理士 畑 泰之
		(72) 発明者	ウラー, イスマット
			アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 8
			5 1 2 クランバリー モッキンバード
			コート 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸溶性コーティング医薬組成物の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】酸に不安定な HIV 治療薬剤 2', 3'-ジデオキシキノシンの腸溶性コーティング医薬組成物の提供。

【解決手段】(a) 該薬剤、造粒溶媒、任意に崩壊剤、および任意に結合剤を混合して、湿潤塊を形成し、(b) 該湿潤塊を押し出して、押し出物を形成し、(c) 該押し出物を球状化して、微小ビーズを形成し、(d) 該球状化の間に、該湿潤塊に含有されているものと同じ割合の、薬剤含有ドライパウダー、任意の崩壊剤および任意に結合剤によって該微小ビーズをダスティングに付して、塊のない微小ビーズを形成し、(e) 該塊のない微小ビーズを乾燥させて、ドライ微小ビーズを作り、(f) 該ドライ微小ビーズ上に腸溶性コーティングを形成して、それによって腸溶性コーティングで被覆された微小ビーズの医薬組成物を形成し、そして(g) 該被覆されて微小ビーズを粘着防止剤と混合する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 造粒溶媒、2', 3'-ジデオキシイノシンである薬剤、任意に崩壊剤、および任意に結合剤を混合物して、湿潤塊（ウェットマス）を形成し、

(b) 該湿潤塊を押出して、押出物を形成し、

(c) 該押出物を球状化して、微小ビーズを形成し、

(d) 該球状化の間に、該湿潤塊に含有されているものと同じ割合の、薬剤含有ドライパウダー、任意の崩壊剤および任意に結合剤によって該微小ビーズをダスティングに付して、塊のない微小ビーズを形成し、

(e) 該塊のない微小ビーズを乾燥させて、ドライ微小ビーズを作り、

(f) 該ドライ微小ビーズ上に腸溶性コーティングを形成して、それによって腸溶性コーティングで被覆された微小ビーズの医薬組成物を形成し、そして

(g) 該被覆されて微小ビーズを粘着防止剤と混合することを特徴とする腸溶性コーティングで被覆された微小ビーズの医薬組成物を製造する方法。

10

## 【請求項 2】

湿潤塊の成分の割合は薬剤が 80 重量% ~ 100 重量% の範囲であり、崩壊剤が 0 重量% ~ 10 重量% の範囲であり、そして結合剤が 0 重量% ~ 10 重量% の範囲であり、これによって高力価の微小ビーズを形成する請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

崩壊剤がナトリウムスターチグリコレート、架橋したナトリウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチ及び架橋したポリビニルピロリドンからなる群から選ばれる請求項 1 記載の方法。

20

## 【請求項 4】

崩壊剤がナトリウムスターチグリコレートである請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 5】

結合剤がナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸カリウム、アルギン酸ナトリウム及び部分的に予めゼラチン化したコーンスターチからなる群から選ばれる 1 又は 2 記載の方法。

## 【請求項 6】

結合剤がナトリウムカルボキシメチルセルロースである請求項 5 記載の方法。

30

## 【請求項 7】

造粒溶媒が水である請求項 1 又は 2 記載の方法。

## 【請求項 8】

# 10 及び # 20 サイズメッシュスクリーンを使用してドライ微小ビーズを分離して、10 / 20 メッシュ製品分画サイズの微小ビーズを形成する工程をさらに含む請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 9】

腸溶性コーティングがポリマー及び可塑剤から形成される請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 10】

可塑剤がフタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セバシン酸トリブチル及びポリエチレングリコールからなる群から選ばれる請求項 9 記載の方法。

40

## 【請求項 11】

可塑剤がフタル酸ジエチルである請求項 10 記載の方法。

## 【請求項 12】

ポリマーがメタクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート及びセルロースアセテートフタレートからなる群から選ばれる請求項 9 記載の方法。

## 【請求項 13】

腸溶性コーティングがメタクリル酸コポリマー及びフタル酸ジエチルを含む請求項 12 記載の方法。

50

## 【請求項 14】

メタクリル酸ポリマーがメタクリル酸コポリマー、タイプC (Eudragit L-30-50) である請求項 13 記載の方法。

## 【請求項 15】

粘着防止剤がタルク、ステアリン酸マグネシウム又はフューム化シリカである請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 16】

粘着防止剤がタルクである請求項 15 記載の方法。

## 【請求項 17】

被覆された微小ビーズがカプセル内に含まれる工程をさらに含む請求項 1 記載の方法。

10

## 【請求項 18】

- (a) 薬剤が 2', 3'-ジデオキシキノシンであり、
- (b) 崩壊剤がナトリウムスターチグリコレートであり、そして
- (c) 結合剤がナトリウムカルボキシメチルセルロースである請求項 2 記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、3未満の低いpH状況に対して感受性を有する酸に不安定な高い配合量の医薬品を包含し、腸溶性コーティング例えばEudragit L-30-D 55および可塑剤を包含しているが下がりコーティングを必要としない微小ビーズ (beadlet) または錠剤の形態あり、微小ビーズが粘着防止剤皮膜も有している腸溶性コーティング医薬組成物に関する。所謂微小ビーズは3未満のpHで崩壊に対してすぐれた抵抗性を有するが、4.5より大きいpHではすぐれた薬物放出特性を有している。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

腸溶性コーティングは多年にわたって経口摂取可能な剤形から薬物が放出されるのを阻止するのに使用されている。組成および/または厚さに基づいて、腸溶性コーティングは、崩壊を開始し、そして胃下部または小腸上部で薬物の緩慢な放出を可能とする前の所要の時間の間胃酸に対して抵抗性を有している。いくつかの腸溶性コーティングの例は米国特許第5,225,202号に記載されていて、これを全体を参照により本文に組み入れる。米国特許第5,225,202号に記載されているように、従来使用されていたコーティングのいくつかの例はみつろうおよびグリセリルモノステアレート;みつろう、シエラックおよびセルロース;およびセチルアルコール、マスチックおよびシエラック、ならびにシエラックおよびステアリン酸 (米国特許第2,809,918号);ポリ酢酸ビニルおよびエチルセルロース (米国特許第3,835,221号);およびポリメタクリル酸エステルの中性コポリマー (Eudragit)、または金属ステレートを含むポリメタクリル酸エステルの中性コポリマー (Meheta等、米国特許第4,728,512号および第4,794,001号) である。

30

## 【0003】

ほとんどの腸溶性コーティングポリマーはpH5.5以上で可溶性となり始め、6.5より大きいpHで最大の溶解速度となる。

40

数多くの腸溶性コーティングおよび/または長期放出医薬組成物およびこれらの組成物の製法が当分野で開示されている。これらの従来開示されている組成物のいくつかは小型の微小ビーズまたはペレットに形成されているが、これらの組成物は医薬品に加えて例えば賦形剤、緩衝剤、結合剤および湿潤剤のような数多くの余分の成分を包含していることが多く、これらはいずれも組成物のかさを増加し、かつ組成物に含めることができる活性医薬品の量を低減させるものである。前述した医薬組成物を製造する方法は多数の時間のかかる工程 (下がりおよび外部コーティング工程を包含する) を必要としている。さらに、これらの医薬組成物の多くのは上方の消化管、すなわち小腸の十二指腸に対立するものとして下方GI管、すなわち結腸中に送達されることが企図されている。

50

## 【0004】

米国特許第5,225,202号には、中和されたヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートポリマー（HPMCP）コーティングを使用する腸溶性コーティング医薬組成物が開示されている。開示されている医薬組成物は、酸に不安定な医薬品芯（core）、崩壊剤、腸溶性コーティングに加えて付加の胃保護を提供する緩衝剤の一種または二種以上、ならびに腸溶性コーティングおよび可塑剤を包含している。医薬組成物は乳糖、糖またはデンプン賦形剤の一種または二種以上をも含有している。この特許文献に記載の発明によれば、芯が腸溶性コーティング層と相容性でない薬物を包含しているときは、芯と外側の腸溶性コーティング層との間の物理的バリアーとして作用する追加の下げコーティング層を使用して酸に不安定な薬物と酸性腸溶性皮膜との相互作用を防止している。HPMCP腸溶性コーティングはpH5.0で溶出プロセスを開始する。この医薬組成物の製造方法では下げコーティング次いで腸溶性皮膜を適用するのに数多くのコーティング工程を必要としている。

10

## 【0005】

米国特許第5,026,560号には、医薬組成物および医薬組成物の製法が開示され、この組成物は、スクロースをトウモロコシデンプンでコーティングし、芯に水またはエタノールの溶液中の水性結合剤をスプレーし、そして薬物および低置換ヒドロキシプロピルセルロースを含むスプレーパウダーをスプレーし、次に腸溶性コーティングを適用することにより製造したNonpareil種芯を包含している。

## 【0006】

米国特許第4,524,060号には、緩徐放出性医薬組成物が開示され、この組成物は高血圧症患者を治療するための徐放性組成物を提供し、そして超微粉碎インドラミンまたはその製造上許容し得る塩、冷却水剤、湿潤剤、崩壊剤の混合物からなり、混合物は非圧縮ペレットの形態であり、そして胃腸液に透過性を有する腸溶性皮膜または徐放性皮膜を有している。

20

## 【0007】

米国特許第5,536,507号は、遅延放出性コーティングまたは腸溶性コーティングを有する医薬組成物に関し、この組成物中の活性剤は、大腸への入口近くの個所またはその内部で、また約6.4-7.0のpHで薬物の主要な量の放出が企図されている。

例えば胃のような酸性環境中で不安定であり、そして適切に緩衝化されていない医薬品を包含する医薬組成物は、腸管に到達する前にこの医薬品の放出を防止する腸溶性保護コーティングを必要とする。

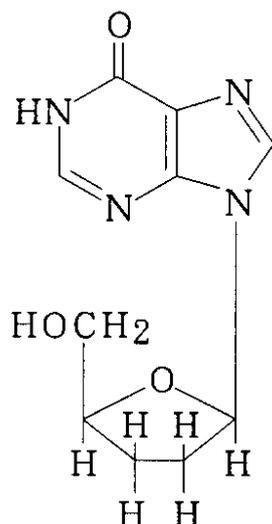
30

## 【0008】

ddI（ジダノシンまたは2',3'-ジデオキシイノシンとしても知られ、商品名Videx（登録商標）でBristol-Myers Squibb Co.から市販）は次の構造式を有し、AIDSの原因となるHIVウイルスを有する患者の治療に有効であることがわかっている。

## 【0009】

## 【化1】



10

## 【0010】

HIV複製を2', 3'-ジデオキシイノシンで阻害する組成物および方法が報告されている。米国特許第4, 861, 759号、第5, 254, 539号および第5, 616, 566号（これらは参照により本文に組み入れられる）を参照されたい。さらに近年には、VidexはAIDSを治療するのに用いられる新規な治療カクテルの成分として広く使用されるようになった。このものは低いpH環境に対して感受性を有する酸に不安定な医薬品であり、胃で分解する。

20

## 【0011】

Videxは一般には種々の経口剤形で入手可能であり、これらにはジダノシンを25、50、100または150mgの力価の咀嚼錠/分散性緩衝化錠剤を包含する。各錠剤は炭酸カルシウムおよび水酸化マグネシウムで緩衝化する。Videx錠剤はまたアスパルテーム、ソルビトール、微結晶性セルロース、Polyp lasdone（登録商標）、マンダリンオレンジフレーバーおよびステアリン酸マグネシウムを含有している。経口液剤のためのVidex緩衝化散剤はジダノシン100、167または250mgを含む単一用量パッケージで経口投与のために供給される。各製品力価のパッケージはクエン酸塩緩衝剤（二塩基性リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムおよびクエン酸からなる）およびスクロースも含有している。経口液剤のためのVidex小児用散剤も入手可能であり、ジダノシンをそれぞれ2gまたは4g含む4-または8-オンスガラスビンで経口投与のために提供され、経口摂取の前に市販の制酸剤と混和する必要がある。

30

## 【0012】

錠剤について特に強調するに、単独または組み合わせ（「カクテル」（cocktail））治療法の一部として摂取するか否かは、現在の咀嚼錠/分散性緩衝化錠剤は患者の使用の容易さの観点から助けとはならない。AIDS治療カクテルの一部であるその他の製品はカプセル剤または錠剤であり、そして容易にえん下されるのに対して、Videx（以下「ddI」と本文に記載する）咀嚼錠/分散性緩衝化錠剤は十分に咀嚼し、手で潰し、または投与前に水に均一に分散される。ddIは酸性pHで急速に分解するので、その咀嚼錠/分散性形態および経口液剤のためのその緩衝化散剤において、ddIは緩衝剤を含有し、そして小児用散剤の形態で制酸剤と共に投与する。しかし、処方物中の大量の制酸剤成分の存在は重篤な下痢で認められるような顕著なGI不均衡をもたらす。多くの患者は大型のddI錠剤（用量＝各2.1gの二錠）の咀嚼錠、ddIの味覚または錠剤を分散させるのに要する時間および用量に必要とされる液体の用量（4oz）について苦情を訴えている。その他のヌクレオシド類似薬物がより簡便な投与量提示（すなわち、カプセル剤またはより小型の錠剤）で市販されている事実を合わせて、これら

40

50

の要素はすべてえん下容易であり、かつ不快な副作用をもたらさない d d I の革新的な剤形の開発を必要とするものである。

【 0 0 1 3 】

一日二回 2 0 0 m g または場合によっては 4 0 0 m g / 日の現行の成人用量は非常に高い薬物配合量のビーズまたは粒子を必要とし、そのために 4 0 0 m g 用量は単一カプセルでカプセル封入することができる。低薬物配合量処方物は多数のカプセル / 用量を必要とし、これは患者の投薬の観点からより便宜的ではない。

【 0 0 1 4 】

従って、医薬品の胃中での放出を阻止し、そして小腸での薬物の放出を可能とし、これにより長期にわたる使用による G I 不均衡をもたらす可能性がある制酸剤の必要性が除去されるコーティングが提供される。それで、酸環境例えば胃で不安定である医薬品を包含する医薬組成物は腸に到達する前にこの医薬品の放出を阻止するこの保護コーティングを必要とする。

10

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 5 】

本発明によれば、腸溶性コーティング、高い薬物配合量の医薬組成物、およびこの医薬組成物の製法が提供され、この医薬組成物は低 p H 環境中で分解するが腸溶性コーティングによりこれから保護されている医薬品を包含している。本発明の医薬組成物は有利には微小ビーズ、ペレットまたは錠剤の形態であり、そして低 p H 環境に対して感受性を有する医薬品例えば d d I および場合によっては結合剤、崩壊剤または膨潤剤および賦形剤からなる芯を包含している。芯はさらにメタクリル酸コポリマーおよび可塑剤を包含する芯を取り囲んでいる腸溶性コーティングを包含している。医薬組成物はさらに粘着防止剤皮膜を包含していてもよい。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 6 】

本発明の新規な腸溶性コーティング医薬組成物は、3未満の p H (例えば胃中でみられる p H ) で医薬品または治療上有効な剤例えば d d I の保護を提供するが、4 . 5 以上の p H (例えば上方腸管でみられる p H ) で薬物の放出を可能とする。

【 0 0 1 7 】

従って、本発明の医薬組成物は通常酸性環境下で化学的に不安定な薬物を包含している。本発明の医薬組成物は極めて酸性の環境で ( p H < 3 ) すぐれた保護を提供するが、上方腸管または十二指腸であっても、4 よりも大きい p H 領域で急速な放出を遅延させるものではない。

30

【 0 0 1 8 】

当分野で既知の腸溶性コーティング物質の大部分は性質が酸性であり、それ故に酸に不安定な成分と接触すると化学的不安定性をもたらす。これは水性コーティングプロセスの間に経験される高温および高湿条件下では特に間違いのないことである。この酸由来の不安定さを最小にするために、保護皮膜または下がけコーティングが通常粒子、微小ビーズ、ペレット等と腸溶性皮膜との間で適用される。この保護皮膜は酸に不安定な薬物を酸性腸溶性皮膜から物理的に分離し、それによって処方物の安定性を改善するものである。

40

【 0 0 1 9 】

それで、酸に不安定な薬物を含む錠剤、微小ビーズ、ペレットおよび / または粒子を保護皮膜または下がけコーティングを施すことなく好結果で水性腸溶性コーティングできる方法を記載する。この方法は、アルカリ化剤を用いて腸溶性コーティング懸濁液の p H を上昇させることを包含する。コーティング懸濁液の p H をポリマーの腸溶性一体化が失われる点以下に上昇させる。方法は結合剤例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、賦形剤例えば微結晶性セルロース、崩壊剤例えばデンプングリコール酸ナトリウム、およびその他の添加剤例えば酸化マグネシウム ( 比較的性状がアルカリ性である ) を腸溶性コーティングを企図されている処方物に包含させることも包含している。これらの工程によ

50

り、芯中の酸に不安定な薬物のための一層安定な組成物を提供する。結果として、酸に不安定な薬物と酸性腸溶性皮膜との間の保護下がけコーティングに対する非相容性および不必要性がある。この方法はコストが付加される下がけコーティング工程を排除するだけでなく、薬物の放出をさらに迅速とする。これは付加した下がけコーティング層が薬物放出を遅延させるからである。

#### 【0020】

普通、薬物ビーズが糸またはヌードルに押し出される湿潤塊を製造することにより形成される。これらを高速回転プレートで紡糸して、このプレートはこれらのものを小型の片に破碎し、そして端を丸くして球状化 (spheronization) として知られている方法により球状粒子とする。この球状化は遠心力を発生する。これらの力のもとでは、粒子が十分な水分吸収剤を有していないと、水分が粒子から抽出され (表面の方へ引出され)、これにより凝集が生じる。微結晶性セルロースが良好な水分吸収剤であり、それですぐれた球状化助剤である。ひんぱんに15%を超え、そして通常30%を超えるものが良好な球状化特性を得るのに必要である。

10

#### 【0021】

球状化の間に水分が表面に引出されるときは、ドライパウダーを粒子にダスティングして水分を急冷し、凝集を防止し得ることが認められた。本発明者等は本文ではこの方法を用いて高い薬物配合量ビーズを製造する処方物に水分吸収剤を使用することを完全に排除することができたものと考えている。本発明者等はさらに薬物を乾式結合剤 (必要に応じて) および場合によっては崩壊剤とブレンドし得るものと考えている。このドライブレンドの主要部分は湿潤塊となし、押し出し、そして残りのドライブレンドを球状化の間に表面を付ける水分を急冷するのに使用することができる。この技法によって、非常に高い薬物配合量が可能となり、そしてダスティングに使用するドライブレンドの量とは無関係にビーズの組成を変化させない。

20

#### 【0022】

本発明の方法により、極めて高い薬物配合量 (100%まで) を有するビーズの形成が可能となり、そして一般にはこの方法は適当な結合剤および場合によっては崩壊剤の極めて少量を伴うか、または伴わない粉末薬物物質のドライブレンドの製造を包含している。薬物そのもの、薬物/ドライ結合剤混合物または薬物/ドライ結合剤/崩壊剤混合物は加湿すると粘張性となり得るものでなければならない。このブレンドの主要部分 (70 - 95%) を湿潤塊とし、押し出し、そしてビーズ形成のために当分野で通常に行われている如くして球状化する。ブレンドの小部分 (5 - 30%) をダスティングのために取りおく。球状化プロセスが進むにつれて、押し出ストランドを破碎し、そして粒子に丸みをつける。先に取りおいたドライブレンドの部分を湿った粒子にダスティングして表面水分を急冷する。これにより、粒子は通常のロープ形成パターンで比較的ドライで、かつ自由流動性となる。従って、ビーズの球状化が凝集することなく進行する。

30

#### 【0023】

往々にして、腸溶性コーティングまたは変性放出ビーズまたは粒子をカプセル剤形で薬物を経口送達するのに調製する。経口摂取すると、カプセルシエルが溶解してカプセル中の内容物を胃内容物に暴露させる。胃中の液体の存在に因り、暴露された粒子が湿ったものとなる。湿った粒子は一緒に粘着しないと、これらの粒子は胃内容物に分散され、サイズ分布および胃通過時間をコントロールするその他の要素に基づいて十二指腸に入り始めることができる。しかし、粒子が湿って粘張性となると、これらの粒子は一つまたは二つ以上の塊として一緒に粘着する。この場合、このような塊は大きな粒子として挙動し、そしてそれらの胃の空時間は形成された塊のサイズおよび強度に基づいて変化し得る。この場合、このような剤形は真の多微粒子システムとして挙動しない。この問題を解決するために、本発明の方法に従って、腸溶性コーティング微小ビーズ、ペレット、粒子または錠剤をカプセル封入前に疎水性物質でコーティングする。疎水性コーティングの量は、カプセルシエルが溶解した後粒子粘着を防止するのに丁度十分であるが溶解を遅延させるのに多すぎないレベルに保持する。この簡単なプロセスにより、粒子は個々の粒子として挙

40

50

動し、そして胃通過時間は剤形をデザインした粒子サイズについて予期される時により近くなり、これによりさらに予測可能で変化のより少ない剤形が結果として生じる。

【0024】

本発明の方法により、水性プロセスを用いて例えば dd I のような酸に不安定な薬物について高（100%まで）力価（素）微小ビーズの製法を例証する。通常の出荷および球状化装置が微小ビーズ形成に適切であることが見出されたので、特別な装置は必要としない。例えばカルボキシメチルセルロースナトリウムのようなアルカリ性結合剤の使用および球状化の間の医薬品、および場合によっては結合剤および崩壊剤からなるドライブレンド混合物でダスティングにより、医薬品の化学安定性を確保し、そして薬物配合量を最大とした。本発明の方法により、狭い粒子サイズカットのビーズが高収率（>90%）で結果として生じた。

10

【0025】

本発明は、医薬品として dd I を含有する医薬組成物例えば微小ビーズ、ペレットまたは錠剤、好ましくは微小ビーズに特に適合されている。dd I はコーティング微小ビーズ中組成物の約100%までの量で存在している。

コーティング微小ビーズはまず胃を通過する。胃の通過時間は約2時間であり、そしてこの領域の pH は約1 - 3である。腸溶性コーティング成分は医薬品芯を実質的にそのままに保持し、これにより薬理的に活性な物質がこの領域に放出されるのを防止し、または酸がビーズ芯に浸入するのを防止する。次に、微小ビーズは小腸を通り、そこで腸溶性コーティング成分の大部分が溶解し、薬理的に活性な物質をその中に放出する。正常な流れ方向では、小腸は十二指腸、空腸および回腸からなる。小腸の通過時間は約2 - 4時間であり、そしてこれらの領域の pH は約5 - 約7.2である。

20

【0026】

本文に使用される「腸溶性コーティング」は医薬品芯と包んでいるポリマー物質である。本発明でのポリマー性腸溶性コーティング物質は本発明の活性化化合物、すなわち治療的に活性な薬剤を含有していない。好ましくは、腸溶性ポリマーコーティング物質の実質的な量または全量が、医薬品または治療的に活性な薬剤が剤形から放出される前に、溶解して医薬品芯の遅延溶出を達成する。適当な pH - 感受性ポリマーはより高い pH レベル（4.5より大きい pH）で腸液で例えば小腸内で溶解し、それ故に小腸の領域中で、例えば胃のような GI 管の上方部分ではなくて、薬理的に活性な物質の放出を可能とするポリマーである。

30

【0027】

ポリマーコーティング物質は、剤形が小腸または pH が 4.5より大きい領域に到達したときに治療的に有効な薬剤が放出されるように選択する。好ましいコーティング pH 感受性物質は胃のより低い pH 環境中でそのままであるが、患者の小腸で普通に存在する pH で崩壊または溶解する。腸溶性ポリマーコーティング物質は約4.5 - 約5.5の pH で水溶液に溶解し始める。本発明の腸溶性ポリマーの pH 溶解性挙動は、剤形が胃から排出されるまで腸溶性ポリマーコーティングの顕著な溶出が生じないようなものである。小腸の pH は十二指腸球部中で約4.5から約6.5に徐々に増大し、小腸の遠隔の部分（回腸）での約7.2に徐々に増大する。約3時間の小腸通過時間に相当する予測可能な溶出を提供し、そしてその中で再現可能な放出を可能とするために、コーティングは十二指腸の pH 範囲内で溶解し始め、そして小腸内の pH 領域で溶解し続けるものでなければならない。従って、腸溶性ポリマーコーティングの量は、小腸内の約3時間通過時間の間に実質的に溶解されるものでなければならない。

40

【0028】

芯の中に存在する医薬品は酸に不安定な薬物例えば dd I、プラバスタチン、エリスロマイシン、ジゴキシン、パンクレアチン、dd A、dd C 等である。本発明はこれらの薬物に限定されるものではなく、その他の薬物も同様に使用することができる。

【0029】

結合剤の一種または二種以上が組成物の約0 - 約10%、好ましくは約1重量%の範囲

50

内の量で芯中に存在していてよい。カルボキシメチルセルロースナトリウムは本文で使用するのに最も適当な好ましい結合剤である。使用し得るその他の結合剤の例には、次のものが包含される：Avicel<sup>TM</sup> PH101、Avicel<sup>TM</sup> RC591、Avicel<sup>TM</sup> CL-611、(FMC Corp)、Methocel<sup>TM</sup> E-5 (Dow Corp.)、Starch 1500 (Colorcon, Ltd.)、Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) (信越化学)、Polyvinylpyrrolidone、Potassium AlginateおよびSodium Alginate。

#### 【0030】

本発明の組成物の芯は、組成物の約1% - 約4重量%の範囲の量で崩壊剤または膨潤剤、例えば商標EXPLATAB (Edward Mendell Co.)で市販されているデンプングリコール酸ナトリウム、Ac-Di-Sol (架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム) (FMC Corp)、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシデンプンまたは架橋ポリビニルピロリドン的一种または二種以上を包含していてもよい。

10

本発明の医薬組成物に使用される芯は直径約0.5 - 約5mm、好ましくは約1 - 約2mmを有する微小ビーズまたはペレットで形成することができる。芯は好ましくは微小ビーズまたはペレットの形態である。

#### 【0031】

本発明の腸溶性コーティング医薬組成物を形成させるに当り、Eudragit L-30-D 55の腸溶性コーティング液を使用する。Eudragit L-30-D 55は水性アクリル酸樹脂分散液、約1:1の遊離カルボキシル基対エステルの比を有し、そして約250,000の平均分子量を有するメタクリル酸およびアクリル酸エチルから誘導される陰イオン性コポリマーであり、乾燥ラッカー物質30% w/wを含む水性分散液として供給され、またRohm-Pharma Co., Germanyから市販されている。水性ベースコーティングとして、危険性のある、または環境に有害な有機溶媒は使用されない。

20

#### 【0032】

Eudragitは好ましいコーティングポリマーであるが、本発明はこの点で限定されるものではなく、当分野で知られているその他の腸溶性コーティングポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートHP50 (HPMCP-HP50) (USP/NF 220824)、HP55 (HPMCP-HP55) (USP/NF タイプ200731)およびHP55S信越化学から入手可能、Coateric<sup>TM</sup> (ポリビニルアセテートフタレート) (Colorcon Ltd.)、Sureteric<sup>TM</sup> (ポリビニルアセテートフタレート) (Colorcon Ltd.)、またはAquateric<sup>TM</sup> (セルロースアセテートフタレート) (FMC Corp.)等を使用し得る。

30

#### 【0033】

腸溶性コーティングは好ましくはフタル酸ジエチルである可塑剤を含有しているのが好ましいが、本発明はこの点で限定されるものではなく、その他の可塑剤例えばクエン酸トリエチル (Citroflex-2)、トリアセチン、セバシン酸トリブチルまたはポリエチルグリコールを使用することができる。場合によっては、粘着防止剤 (凝集防止剤)、有利には疎水性物質例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムまたはヒュームドシリカであり、タルクが好ましく、この防止剤を微小ビーズまたはペレットをコーティングした後適用することができる。

40

#### 【0034】

使用される腸溶性コーティングは先に報告したコーティングシステムよりも加工処理が実質的に容易であり、そして直径の小さい、低い質量の粒子 (微小ビーズ) を、有機溶媒を必要とせず、加工処理の問題 (凝集) が最小限で、コーティングするのに殊に有利である。

50

## 【0035】

上述の腸溶性コーティングは、腸溶性コーティング液の固形分含量を基にして約5% - 30%、好ましくは10% - 20重量%の量のメタクリル酸コポリマーおよび約1% - 6%、好ましくは2% - 3重量%の量の可塑剤を包含している。

上述した重量%はいずれも腸溶性コーティング液/懸濁液中の固形分の総濃度を基にしている。

それで、腸溶性コーティングは固形分約5% - 約35重量%および水約65% - 約95重量%含有している。

## 【0036】

一般に、腸溶性コーティング層と相容性を有しない薬物を芯が包含している場合、フィルム形成剤または可塑剤の一種または二種以上からなり、かつ芯と外側の腸溶性コーティング層との間の物理的バリアーとして作用する下がけコーティング層を使用する。しかしながら、先に報告したコーティング例えば米国特許第5,225,202号に開示されているものとは異なって、本発明の新規な医薬組成物は、本発明の組成物を製造するのに使用される新規な方法およびコーティングのpH調節の結果として、下がけコーティングを必要としない。その理由はこのような絶縁層の必要性がアルカリ化剤による微小ビーズの安定化およびpH5での水性コーティングによって排除されるからである。コーティングはpH5.5で分解するように設計されているので、pH5で適用される腸溶性コーティングは、pHを5.5とするのにごく少量の追加のアルカリ度を必要とするだけであるために、小腸で比較的急速に分解し得る。

## 【0037】

腸溶性コーティングは小腸での放出のために約5% - 約30%の範囲の芯に対する重量比で存在しているが、結腸での放出のために約60%に増大してもよい。

好ましい腸溶性コーティング微小ビーズ処方物を以下に示す。

物質	可能な範囲%	好ましい組成物、合計% 芯
薬物 (ジダノシン)	50 - 100 . 0	95 . 0 0
Na C M C	0 - 10 . 0	1 . 0 0
Na デンプングリコレート	0 - 10 . 0	4 . 0 0
<u>コーティング</u>		
Eudragit L - 30 - D 55	5 . 0 - 30 . 0	10 - 20
フタル酸ジエチル	0 . 5 - 6 . 0	1 . 5 - 3 . 0
<u>粘着防止剤</u>		
タルク	0 . 1 - 4 . 0	0 . 2 - 0 . 5

## 【0038】

微小ビーズまたはペレットの形態の腸溶性コーティング医薬組成物は、酸に不安定な医薬品、結合剤例えばNa C M Cおよび崩壊剤例えばデンプングリコール酸ナトリウムからなるドライブレンドをタンピング型ブレンダー、遊星型ミキサーまたは高せん断ミキサーを用いて製造することによりまず素の微小ビーズを製造する工程からなる方法により製造することができる。ドライブレンドの約5% - 約30%、好ましくは10% - 20%の量の部分を球状化の間の後でのダスティングのために取りおく。次に、ドライブレンドの残りの70% - 95%に水を加え、そして遊星型または高せん断ミキサーを用いて適当な湿潤顆粒化塊に顆粒化する。湿った塊を例えばN i c aまたはその他の押出機を用いて押出して押出物を形成させ、次にこれを球状化機 ( s p h e r o n i z e r ) 例えばC a l e v a , N i c aまたはその他のタイプに入れて湿潤微小ビーズを形成させ、これに球状化の過程で先に取りおいたドライブレンド5% - 30%でダスティングする。次に、微小ビーズをメッシュスクリーンを通して整粒して所望の微小ビーズサイズを得る。次に、微小ビーズをトレー乾燥により、または流動床乾燥により乾燥してもよい。酸に不安定な医薬品としてd d Iを用いる本発明の一般的な方法を図1に略図で例示する。

## 【0039】

乾燥微小ビーズまたはペレットを、流動床コーター例えばW u r s t e r スプレーコー

ティングシステムまたはその他の適当なコーティングシステムを用いて、Eudragit L-30-Dおよび可塑剤（フタル酸ジエチル）を包含する腸溶性フィルムコーティング懸濁液でコーティングし、次に乾燥することができる。フィルムコーティング懸濁液の製造の間に、 $5.0 \pm 0.1$ のpHが得られるまで懸濁液にNaOH溶液を加える。微小ビーズを結合剤で安定化し、かつ腸溶性フィルムコーティング懸濁液をpH5に調節することにより、下掛けコーティング層または絶縁層に必要性がなくなる。ここでの利点は、pH5での腸溶性コーティングにより小腸で比較的急速な分解が可能となることである。それはpHを5.5とするのに極く少量のアルカリ度が必要とされるだけだからである。

#### 【0040】

フィルムコーティングビーズの固まりを防止するのに、フィルムコーティングビーズに疎水性粘着防止剤（タルク）を加え、そしてブレンドする。

次に、このようにして形成された微小ビーズまたはペレットを、所望の医薬品用量を基にして、硬シエルカプセル、例えば様々なサイズのゼラチンカプセルに充てんすることができる。

#### 【実施例】

#### 【0041】

実施例により本発明の好ましい実施態様を示す。以下の実施例により、本発明を実施するに当って使用される材料および方法をさらに説明し、これらの実施例は例示の目的のためのみであり、本発明の範囲または精神または請求の範囲を限定することを全く企図していない。他に指示のない限り、温度はいずれも摂氏（ $^{\circ}\text{C}$ ）で表わし、そしてメッシュサイズはいずれも米国標準ASTMである。

#### 【0042】

##### 実施例1

以下の組成を有する腸溶性コーティング微小ビーズの形態のddI処方物を以下に記載の如くして製造した。

組成	成分の重量%	最終処方物の重量% A : ペレット芯
ddI	95	77.744
Na CMC	1	0.818
Na デンプングリコレート	4	3.273
<u>B : コーティング</u>		
Eudragit L-30-D 55 (乾燥基準)	87	15.621
フタル酸ジエチル ( $5.0 \pm 0.1$ にpH調節)	13	2.343
<u>C : 粘着防止剤</u>		
タルク	100	0.200
<u>D : カプセル</u>		
<u>サイズ0透明ボディおよびキャップ</u>		

#### 【0043】

ddI微小ビーズの調製は、ddI、デンプングリコール酸ナトリウム、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物を篩分けし、そして配合することから開始した。得られた配合物を再び篩分けし、そして再配合した。次に、第二のブレンドの約10%~20%を除去し、そして球体化する間でダスティングのために取りのけておいた。次に、残りのブレンドを遊星形ミキサーまたは高せん断ミキサーを用いて適当な湿潤塊終点に顆粒化した。適当な湿潤塊が押出のために得られるまで混合しながらドライブレンド1kg当り約200~360gの水を加えた。湿潤塊を押出機(Nica Model E140, Feeder Speed 1, Agitator Speed 1)を用いて適当なスクリーンを通して押出し、これは球体化で約10/18メッシュフラクションビーズを達成した。押出物を適当なスフェロナイザー(500rpmでCaleva Model 15、または700rpmでQ-400 Marumerizer<sup>TM</sup>)に移し、そ

10

20

30

40

50

して中程度のクロスハッチプレートまたはラジアルデザインプレートを用いて中程度の速度で約1 - 5分間球状化した。取りのけておいた先に調製したドライブレンドの10% - 20%を使用してビーズを散布して凝集を防止した。適当な球体化時間後、製品を適当な容器中に排出した。

**【0044】**

次に、球体化した湿潤ビーズを#10および#18サイズのメッシュスクリーンを静かに通過させて10/18メッシュ製品フラクションを採集した。10を超え、また18未満のサイズのメッシュフラクションを再押出および再球状化のために押出機にもどした。このプロセスを少なくとも90%の製品フラクションが得られるまで続行した。次に、10/18メッシュ製品フラクション熱風トレー乾燥機または流動床型乾燥機を用いて予定の所定の水分含量に乾燥した。乾燥ビーズを#10および#20メッシュスクリーンを通して篩化して何らかの塊または望ましくないビーズを除去した。10/20メッシュ製品フラクション乾燥ビーズを二個のポリエチレンバッグを内張りした適当な容器に移した。正味の重量を測定し、そしてビーズ製造方法の%収率および計数性を算出した。

10

**【0045】**

ビーズバッチをコーティングするのに十分な量のフィルムコーティング懸濁液を調製するために、Eudragit L-30-D 55を#60メッシュスクリーンを通して濾過してその中に存在する何らかの塊を除去した。濾過したEudragitを秤量し、そして次にかくはんしながら所要量の水の1/2の入った風袋を量った容器に入れた。混合物を5分間または均一な混合物が目で見ても明らかとなるまで連続してかくはんした。連続かくはんしながら、フタル酸ジエチルを容器に加え、そしてかくはんを20分間または均一な混合物が目で見ても明らかとなるまで続行した。次に、pH4およびpH7の緩衝剤を用いてpHメーターを標準化した。連続かくはんしながら、pH5.0 ± 0.1が得られるまでNaOH溶液を容器に加えた。コーティング懸濁液の式量を水を用いて調節し、そしてさらに10分間かくはんを続行した。

20

**【0046】**

ビーズコーティング手順において、流動床プロセッサをWursterスプレーコーティングシステムまたはその他の適当なコーティングシステムについて組立てた。スプレーコーティングシステムのための理想的なパラメーターには、充てん量300g、チップ0.8mm、スプレー速度8g/分、1.0パールスプレー圧、64の導入温度、42の導出温度のAeromatic STREA-1; 1500g、1.2mmチップ、スプレー速度20g/分、スプレー圧1.0パール、導入温度64、導出温度42、Wursterカラムを有するGlat GPCG-5が包含される。

30

**【0047】**

フィルムコーティング懸濁液の適用開始前に、ビーズを場合によっては約5分間約50に予熱してもよい。16% - 20% w/wフィルムコーティングを前述したコーティングパラメーターを用いて適用した。フィルムコーティング完了後、導入温度を低下させて約50の生成物温度を維持し、そしてビーズを25 ± 10分間乾燥した。フィルムコーティングしたビーズの正味重量を測定した。ビーズに対するフィルムコーティングの%を算出した。ビーズの正味重量を基としたタルクの添加量を測定した。フィルムコートに因る実際の%増量はコーティング操作の効率によって左右される。コーティングの適用量を調節してコーティングに因る目標重量増量を達成することができる。次に、タルクの所定量を秤取した。フィルムコーティングしたビーズをタルクと共に適当なタンブリング型ブレンダーに入れ、そして15 ± 5分間ブレンドした。次に、ビーズを二つのポリエチレンバッグを内張りした適当な容器に移し、そして正味重量を測定した。

40

**【0048】**

次に、このようにして形成された微小ビーズをカプセルまたはシエル、例えばのみこみが容易なようにゼラチンカプセルに充てんしてもよい。

このように形成された腸溶性コーティングddI生成物は胃酸(pH3において)に対してすぐれた保護を生じることがわかったが、5以上のpHですぐれたddI放出を有し

50

ていた。

【0049】

実施例2

腸溶性コーティング微小ビーズの形態の好ましい d d I 処方物を以下に記載の如くして調製した。適当なブレンダー/ミキサーに d d I ( 0 . 7 7 7 4 k g )、でんぷんグリコール酸ナトリウム ( 0 . 0 3 2 7 k g ) および Na C M C ( 0 . 0 0 8 2 k g ) を入れた。タンブリング型ブレンダーを使用するときは、混合物を  $10 \pm 2$  分間ブレンドした。遊星型ミキサーを使用するときは、混合物を  $10 \pm 2$  分間ブレンドした。高せん断ミキサーを使用するときは、混合物を  $5 \pm 2$  分間ブレンドした。タンブリング型ブレンダーまたは遊星型ミキサーを使用するときは、ブレンドを前進ハンマー、# 1 プレート<sup>10</sup>を装着し、そして中程度の速度にセットした F i t z m i l l を通して粉碎した。この粉碎した材料をタンブリング型ブレンダーまたは遊星型ミキサーに入れ、そして  $10 \pm 2$  分間ブレンドした。ブレンドする前に、成分のいずれかを塊を砕く必要があるときは、これらの成分を # 2 0 メッシュステンレス鋼スクリーンを通した。

【0050】

次に、第二のブレンドの約 1 0 % ~ 2 0 % を除去し、そして球状化の間ダスティングのために取りのけた。残りのブレンドを次に顆粒化して遊星型ミキサーまたは高せん断ミキサーを用いて適当な湿潤塊終点とした。ドライブレンドの 1 k g 当り約 2 0 0 ~ 3 6 0 g の水を押出に適した湿潤塊が得られるまで混合しながら加えた。湿潤塊を N i c a M o d e l E 1 4 0 , F e e d e r S p e e d 1 , A g i t a t o r S p e e d 1 20 押出機を用いて適当なスクリーンを通して押出し、これで球体化すると 1 0 / 1 8 メッシュフラクションビーズが得られた。押出物を適当な球状化機、C a l e v a M o d e l 1 5 , 5 0 0 r p m、または Q - 4 0 0 M a r u m e r i z e r <sup>T M</sup>、7 0 0 r p m、に移し、そして中程度クロスハッチプレート ( 0 . 3 m m - 0 . 4 m m ) またはラジアルデザインプレート ( r a d i a l d e s i g n p l a t e ) を用いて約 1 ~ 3 分間中程度の速度で球状化した。取りのけておいた前述の如くして調製したドライブレンドの 1 0 % ~ 2 0 % を用いてビーズをダスティングして凝集を防止した。適当な球状化時間後、生成物を適当な容器に排出した。

【0051】

球状化された湿潤ビーズを # 1 0 および # 1 8 サイズメッシュスクリーンを静かに通して 1 0 / 1 8 メッシュ生成物フラクションを採集した。1 0 以上で、1 8 以下のサイズのメッシュフラクションを再押出および球状化のために押出機にもどした。このプロセスを少なくとも 9 0 % の生成物フラクションが得られるまで続行した。1 0 / 1 8 メッシュ生成物フラクションを熱風トレ乾燥機または 5 5 ~ 6 0 にセットした流動床型乾燥機 ( 例えば、G l a t t G P C - 5、導入温度 6 0、生成物温度 5 0、導出温度 4 2 ) を用いて乾燥して予定した所定の水分含量とした。乾燥ビーズを # 1 0 および # 2 0 メッシュスクリーンを通して篩化して何らかの塊または望ましくないビーズを除去した。1 0 / 2 0 メッシュ生成物フラクション乾燥ビーズを二つのポリエチレンバッグを内張りした適当な容器に移した。正味の重量を測定し、そしてビーズ製造方法の % 収率および信頼性を算出した。 30 40

【0052】

ビーズバッチ 1 k g をコーティングするのに十分な量のフィルムコーティングを調製するのに、ビーズ 1 k g に沈着した E u d r a g i t の固形分量は 0 . 1 5 6 2 k g であった。ビーズに沈着したフタル酸ジエチルの量は 0 . 0 2 3 4 k g であった。E u d r a g i t L - 3 0 - D 5 5 を # 6 0 メッシュスクリーンを通して濾過してその中に存在する何らかの塊を除去した。濾過 E u d r a g i t ( 0 . 1 5 6 2 k g、乾燥重量 ) をかくはんしながら必要な量の 1 / 2 の水の入った風袋を量った容器に加えた。混合物を連続して 5 分間または均一な混合物が目みて明らかとなるまでかくはんした。連続かくはんしながら、フタル酸ジエチル ( 0 . 0 2 3 4 k g ) を容器に加え、そして 2 0 分間または均一な混合物が目みて明らかとなるまでかくはんした。次に、p H メーターを p H 4 およ 40 50

び pH 7 緩衝剤を用いて標準化した。連続かくはんしながら、 $5.0 \pm 0.1$  の pH が得られるまで NaOH 溶液を容器に加えた。コーティング懸濁液の式量を水を用いて調節し、そしてさらに 10 分間かくはんを続行した。

【0053】

次に、微小ビーズを Wurster スプレーコーティングシステムを用いてコーティングした。スプレーコーティングシステムのための理想的なパラメーターには、Aeromatic STREA-1、充てん量 300 g、チップ 0.8 mm、スプレー速度 8 g/分、スプレー圧 1.4 パール、導入温度 64、導出温度 42；Wurster カラムを有する Glatt GPCG-5、1500 g、チップ 1.2 mm、スプレー速度 20 g/分、スプレー圧 1.0 パール、導入温度 65、生成物温度 48、導出温度 42 を包含する。

10

【0054】

フィルムコーティング懸濁液の適用開始前に、ビーズを場合によっては約 5 分間約 50 に予熱し、そして  $25 \pm 10$  分間乾燥してもよい。先に確立したコーティングパラメーターを用いて 16% ~ 20% w/w フィルムコーティングを適用した。フィルムコーティング完了後、導入温度を低下させて約 50 の生成物温度を維持し、次にビーズを  $25 \pm 10$  分間乾燥した。フィルムコーティングしたビーズの正味の重量を測定した。ビーズに対するフィルムコーティングの % を算出した。

【0055】

ビーズの正味重量を基とするタルクの添加重量 (0.2% レベルにおいて) を測定した。タルクの測定重量を秤取した。フィルムコーティングしたビーズをタルクと共に適当なタンブリング型ブレンダーに入れ、そして  $15 \pm 5$  分間ブレンドした。次に、ビーズを二つのポリエチレンバッグで内張りした適当な容器に移し、そして正味の重量を測定した。

20

このようにして形成された微小ビーズを次にカプセルまたはシエル例えばのみこみやすいようにゼラチンカプセルに充てんした。

このようにして形成された腸溶性コーティング d d I 生成物は胃酸 (pH 3 において) に対してすぐれた保護を生じることがわかったが、4.5 以上の pH において d d I のすぐれた放出を有していた。

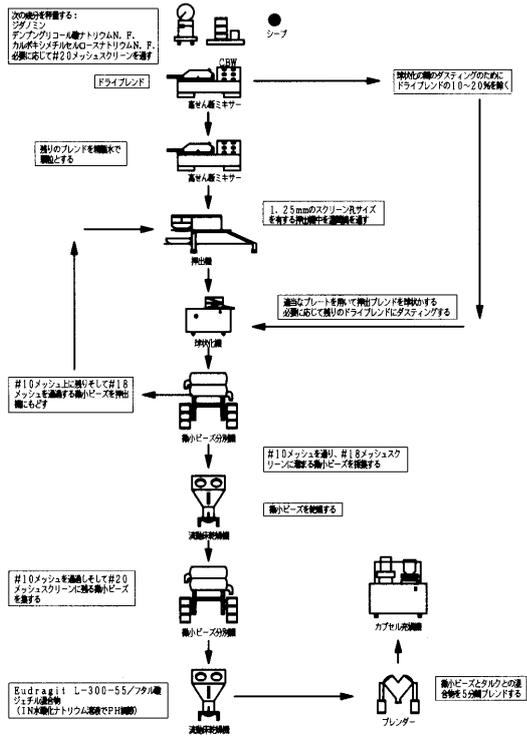
【図面の簡単な説明】

【0056】

【図 1】本発明の腸溶性コーティング医薬組成物を製造する方法を一般的に例示している略図によるフローチャートである。

30

【 図 1 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36	
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	
<b>A 6 1 P 31/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/18	

(72)発明者 ウィレイ, ガリー ジェイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 2 7 ジャクソン タスカニー ドライブ 7 2

Fターム(参考) 4C076 AA31 AA45 AA61 BB05 CC07 CC35 DD28C DD29C DD41C DD46H  
 DD47H EE07H EE11H EE16B EE23H EE32 EE32B EE33H EE36 EE38  
 EE38B EE42 EE48H FF05 FF06 FF07 FF09 FF25 FF31 FF65  
 GG16  
 4C086 AA01 AA02 CB07 MA02 MA03 MA05 MA07 MA09 MA41 MA52  
 NA03 NA12 ZC55