

(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2019-1787

(P2019-1787A)

(43) 公開日 平成31年1月10日(2019.1.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 311/48 (2006.01)</b>	C07C 311/48 CSP	4C076
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 111	4C206
<b>A61P 37/08 (2006.01)</b>	A61P 37/08	4H006
<b>A61P 29/00 (2006.01)</b>	A61P 29/00	
<b>A61P 11/00 (2006.01)</b>	A61P 11/00	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-135448 (P2018-135448)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(22) 出願日	平成30年7月19日 (2018. 7. 19)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(62) 分割の表示	特願2016-175348 (P2016-175348) の分割	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
原出願日	平成24年8月31日 (2012. 8. 31)	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(31) 優先権主張番号	61/530, 516	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成23年9月2日 (2011. 9. 2)	(74) 代理人	100162617 弁理士 大賀 沙央里
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁

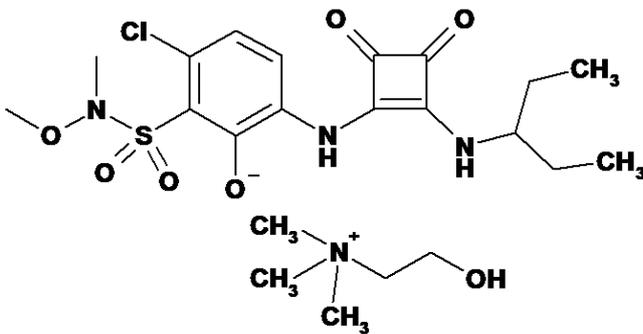
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗炎症性の置換シクロブテンジオン化合物のコリン塩

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 固体医薬組成物および経口投薬剤形、ならびに炎症性、閉塞性またはアレルギー性症状及び疾患を有するヒトを治療するための組成物及び経口投薬剤形の提供。

【解決手段】 式 I I で表される6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩。



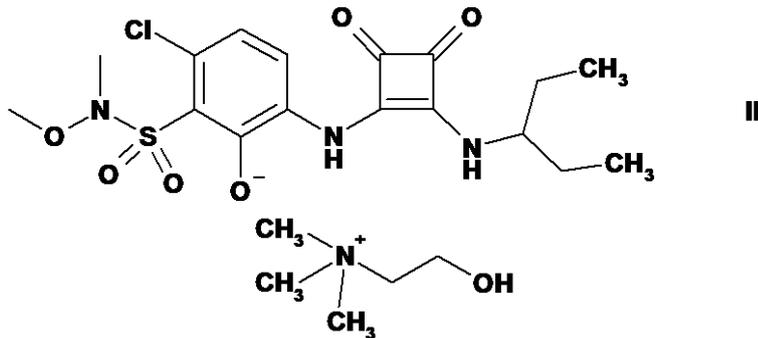
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式II:

## 【化 1】



10

の6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩。

## 【請求項 2】

- a) 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩；
- b) アルカリ化剤；
- c) 沈殿阻害剤；および
- d) 追加の医薬上許容し得る担体を含む、固体医薬組成物。

20

## 【請求項 3】

アルカリ化剤が、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムおよびその組合せから選択される、請求項2記載の組成物。

## 【請求項 4】

アルカリ化剤が、酸化マグネシウムである、請求項2または3記載の組成物。

## 【請求項 5】

沈殿阻害剤が、ポリビニルピロリドンおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される、請求項2~4のいずれか1項記載の組成物。

30

## 【請求項 6】

沈殿阻害剤が、ポリビニルピロリドンである、請求項2~5のいずれか1項記載の組成物。

## 【請求項 7】

ポリビニルピロリドンが、PVP K30、PVP K29/32およびPVPP XL、特にPVP K30から選択される、請求項2~6のいずれか1項記載の組成物。

## 【請求項 8】

アルカリ化剤の量が、固体医薬組成物の全重量の約5%~約30重量%の範囲である、請求項3~7のいずれか1項記載の組成物。

## 【請求項 9】

アルカリ化剤の量が、固体医薬組成物の全重量の約10%~約20重量%の範囲であり、特に約10%~約15重量%の範囲である、請求項2~8のいずれか1項記載の組成物。

40

## 【請求項 10】

沈殿阻害剤の量が、固体医薬組成物の全重量の約8%~約20重量%の範囲であり、特に約10%~約15重量%の範囲である、請求項2~9のいずれか1項記載の組成物。

## 【請求項 11】

追加の医薬上許容し得る担体が、崩壊剤、希釈剤、潤滑剤、流動促進剤および結合剤から選択される、請求項2~10のいずれか1項記載の組成物。

## 【請求項 12】

下記を含む、請求項2~11のいずれか1項記載の組成物：

50

- a) 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩；  
 b) 酸化マグネシウム；  
 c) ポリビニルピロリドン；および  
 d) クロスカルメロースナトリウムおよびマンニトールの混合物。

【請求項 1 3】

微晶質セルロース、ステアリン酸マグネシウム、コロイド様シリコンジオキシド、またはこれらの混合物をさらに含む、請求項12記載の組成物。

【請求項 1 4】

6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で、約5～約100 mgの量である、請求項2～13のいずれか1項記載の組成物を含む経口投薬剤形。

10

【請求項 1 5】

6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で、約75 mgである、請求項14記載の組成物を含む経口投薬剤形。

【請求項 1 6】

6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で、約25 mgである、請求項14記載の組成物を含む経口投薬剤形。

20

【請求項 1 7】

6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で、約5 mgである、請求項14記載の組成物を含む経口投薬剤形。

【請求項 1 8】

投薬剤形が、錠剤、カプセルおよびカプレットから選択される、請求項14～17のいずれか1項記載の経口投薬剤形。

30

【請求項 1 9】

投薬剤形が、カプセル、特に硬カプセルである、請求項18記載の投薬剤形。

【請求項 2 0】

CXCR2により媒介される症状および疾患の治療における使用のための、請求項1記載の化合物、または請求項2～13のいずれか1項記載の組成物、または請求項14～19のいずれか1項記載の経口投薬剤形。

【請求項 2 1】

炎症性、閉塞性またはアレルギー性の症状および疾患の治療における使用のための、請求項20記載の化合物、組成物または経口投薬剤形。

40

【請求項 2 2】

慢性閉塞性肺気道(COPD)（それと関連のある慢性気管支炎または呼吸困難を含む）、気腫、閉塞性細気管支炎症候群および重症喘息の治療における、請求項20記載の化合物、組成物または経口投薬剤形。

【請求項 2 3】

ヒトまたは哺乳類に、有効量の請求項1記載の化合物、または請求項2～13のいずれか1項記載の組成物、または請求項14～19のいずれか1項記載の経口投薬剤形を投与することを含む、CXCR2により媒介される症状および疾患、例えば炎症性またはアレルギー性の症状および疾患、特に慢性閉塞性肺気道(COPD)（それと関連のある慢性気管支炎または呼吸困難を含む）、気腫、閉塞性細気管支炎症候群および重症喘息を治療する方法。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、医薬上活性剤の新規の塩、該塩をその必要のある患者へ送達するための固体医薬組成物および経口投薬剤形、ならびに該固体医薬組成物および経口投薬剤形の使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

## 背景技術

化合物 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドおよび同製造方法は、国際特許出願 WO 2010/015613に実施例8として開示されている。化合物 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドは、医薬上活性剤であり、CXCR2 受容体拮抗剤として作用し、炎症性、閉塞性またはアレルギー性症状および疾患の治療、例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療に有用である。

10

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

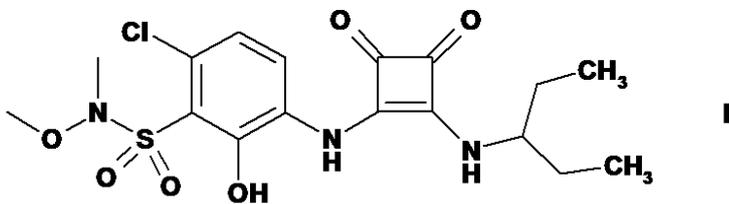
経口送達は簡便で、比較的容易かつ通常無痛であり、他の送達様式と比べてより高い患者のコンプライアンスをもたらすので、医薬上活性剤の経口送達は、呼吸系疾患を治療する場合であっても一般的に好まれる送達経路である。しかし、生物学的、化学的および物理的バリア、例えば、貧溶解度、胃腸管中のpH変化、強力な消化酵素および不透性胃腸管膜により、ある種の医薬上活性剤の哺乳動物への経口送達は、問題が多いものとなるか、またはさらには不可能となる。

20

## 【0004】

式Iの化合物 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド：

## 【化1】



30

は、弱酸性化合物であって、遊離の酸 (<0.005 mg/ml)としてpH 1.0~7.0の水溶液中で実際には不溶性である。

## 【0005】

従って、該遊離の酸形態を超える少なくとも幾つかの卓越した特徴を示す6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドの新規形態を提供する必要がある。また、血漿中での6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドの有効なバイオアベイラビリティを提供する製剤が必要である。

40

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

本発明は、上記問題を解決するか、または少なくともこの化合物の既知の塩および製剤に代わる有用な代替物を提供する6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキ

50

ソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのかかる新規の塩形態ならびに同製剤を提供する。

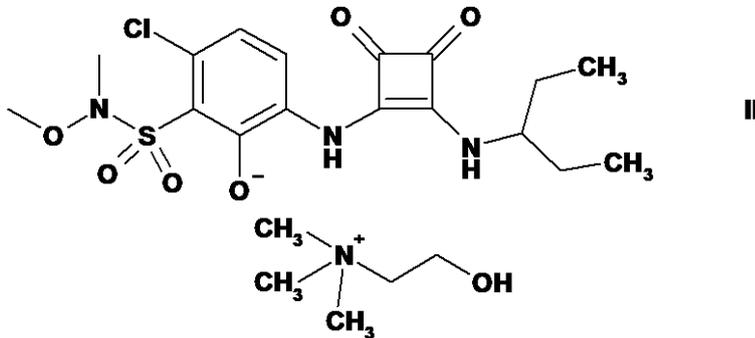
【発明を実施するための形態】

【0007】

本発明の要旨

第一の態様において、本発明は、式IIの6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩に関する。

【化2】



10

【0008】

この塩形態において、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドは、驚くべきことに、WO 2010/015613に開示された遊離の酸よりも模倣胃液中において、より可溶性が高い。

20

【0009】

第二の局面において、本発明は、下記を含む固体医薬組成物に関する：

- 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩；
- アルカリ化剤；
- 沈殿阻害剤；および
- 追加の医薬上許容し得る担体。

30

【0010】

本明細書において使用したとおり、用語「アルカリ化剤」は、大体そのpKa (pKa = 5.4)よりも高いpHに、水和物製剤中の6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドに対する微環境のpHを上昇させ得る剤である。当業者は、水和物製剤中で、アルカリ化剤が、全体として6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのおおよそのpKaよりも高いpHへと微環境pHを上昇させる限り、酸性剤をアルカリ化剤のpHを調整するために使用できることを認識するであろう。好適なアルカリ化剤は、広範囲の水溶解度および分子量を有する有機および無機の塩基性化合物ならびにその混合物を包含するが、これに限定するものではない。無機の塩基性塩の例示は、水酸化アンモニウム、アルカリ金属塩類、アルカリ土類金属塩類、例えば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムなど、ならびにその混合物を含む。特に、アルカリ化剤は、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムおよびその組合せから選択される。より特別には、アルカリ化剤は酸化マグネシウムである。

40

【0011】

本明細書において使用したとおり、用語「沈殿阻害剤」は、塩、イオン、炭化水素、界面活性剤、アミノ酸、ポリマーおよび他の化合物をいい、溶液中に存在する場合に、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒ

50

ドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドの沈殿(結晶化)を低下させる。沈殿阻害剤の例示は、ポリビニルピロリドン、例えばPVP K30、PVP K29/32およびPVPP XLとして知られるもの、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、例えばPHAR MACOAT(登録商標)として知られる製品、低粘性ヒプロメロースを基にした水可溶性フィルムコーティング剤を包含するが、これらに限定されるものではない。

【0012】

本明細書において使用したとおり、用語「追加の医薬上許容し得る担体」とは、アルカリ化剤および沈殿阻害剤に加えて、該組成物に添加されるガレヌス製剤分野(galenic art)において当業者に知られる従来の医薬担体、例えば、崩壊剤、希釈剤、潤滑剤、流動促進剤および結合剤である。例えば、既知の崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウム、デンプンナグリコール酸ナトリウムおよびクロスポピドンは、追加の医薬上許容し得る担体として使用され得る。特に、追加の医薬上許容し得る担体は、崩壊剤、希釈剤、潤滑剤、流動促進剤および結合剤から選択される。より特別には、該医薬上許容し得る担体は、クロスカルメロースナトリウム、マンニトール、微晶質セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイド様シリコンジオキシドから選択される。

10

【0013】

本明細書において使用したとおり、用語「経口投薬剤形」とは、ヒトおよび他の哺乳動物のための単一投薬剤形として生理学的に好適な個別単位、1以上の医薬上許容し得る担体と組み合わせて予め決定された量の治療剤を含有する各単位をいう。十分に知られた経口投薬剤形は、例えば錠剤、カプセルおよびカプレットである。

20

【0014】

本明細書および下記の特許請求の範囲から、文脈が別の意味を必要としない限り、用語「含む」または、例えば「含む」または「含んでいる」などの語変化は、規定された整数値または工程、あるいは一群の整数または工程を包含することを言及すると理解されるべきであるが、あらゆるその他の整数または工程あるいは一群の整数または工程を排除するものではない。

【0015】

本明細書において言及された各米国特許および国際特許出願の全ての開示は、あらゆる目的のために、参照により完全に組込まれる。

【図面の簡単な説明】

30

【0016】

【図1】Aは、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドである；該濃度[ng/mL]は、実施例3(=剤形1)のカプセル、固体分散剤(=剤形2)および腸溶剤(=剤形3)として、Aを63 mg/動物(遊離の酸として算出；n=5 イヌ/処置群)投与した後の雌ビーグル犬の血漿中のAの平均濃度(ng/mL, 平均±標準偏差)に関する。

【発明の詳細な説明】

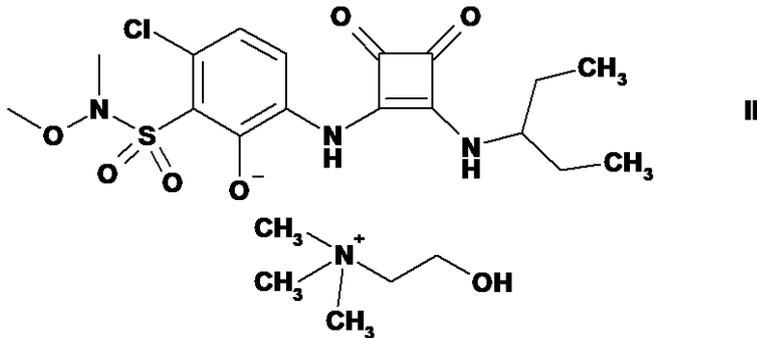
【0017】

(本発明の詳細な説明)

第一態様において、本発明は、式IIの6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド、即ち6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドコリンの新規の塩を提供する。

40

【化3】



10

【0018】

驚くべきことに、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩が、模倣胃液中で優れた溶解度を有することが判った。遊離酸の溶解度は、pH 1.2の模倣胃液において0.001 mg/mlであるが、コリン塩の溶解度は8.018 mg/mlである。さらに、模倣胃液中のコリン塩の溶解度はまた、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドの他の塩、例えば、ナトリウム、カルシウム、N,N-ジメチル-2-アミノエタノールおよびN-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンの塩と比較して、有意に改善された。

20

【0019】

さらに、該コリン塩の吸湿性は、該遊離酸と比較して大きく低下した。該遊離酸により吸収された水の量は、各々80%および92%の湿度で1日後に、2.4重量%および2.8重量%であり、コリン塩により吸収された水の量は、各々80%および92%の湿度で1日後に、0.7%および0.6重量%である。

【0020】

また、コリン塩を、10mg/kgで雄SPRAGUE DAWLEY（登録商標）ラットに投薬した場合、該遊離の酸形態と比較して、該コリン塩は、pH1および口腔内暴露においてさらに改善された溶解速度を有する。

【0021】

6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩は、胃内の胃の酸状態で十分な溶解度を有するが、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩は、胃の酸性状態において、難溶性である遊離の酸形態へと容易に変換される。この結果、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのバイオアベイラビリティが乏しくなる。

30

【0022】

第二態様において、本発明は、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドコリンの固体医薬組成物を提供する。該固体医薬組成物は、

40

- 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩；
- アルカリ化剤；
- 沈殿阻害剤；および
- 追加の医薬上許容し得る担体、を含む。

【0023】

驚くべきことに、この組成物が、AUC、平均 $C_{max}$ および%CV(実施例7、表1、図1を参照されたい)により示された動物間の低い変動度として測定したような改善された崩壊速度および改善されたバイオアベイラビリティを有することが判った。

50

## 【0024】

特に驚くべきことは、類似投薬量を経口投与した後の雄ビーグル犬の血漿中の6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドの平均濃度が、特定の送達製剤、例えば、腸溶製剤または固体分散製剤（実施例7、表1、図1を参照されたい）を使用した場合よりも第二態様の組成物を使用した場合に高いという点である。

## 【0025】

本発明の第二態様の一実施態様(i)において、該アルカリ化剤は、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムおよびその組合せから選択される。特に、該アルカリ化剤は、酸化マグネシウムである。

10

## 【0026】

第二態様の一実施態様(ii)または第二態様の実施態様(i)において、沈殿阻害剤は、ポリビニルピロリドンおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される。特に、沈殿阻害剤は、ポリビニルピロリドンである。より特別には、ポリビニルピロリドンは、PVP K30、PVP K29/32およびPVPP XL、さらに特別にはPVP K30として知られる製品から選択される。

## 【0027】

第二態様の一実施態様(iii)または第二態様の実施態様(i)または(ii)において、アルカリ化剤の量は、固体医薬組成物の全重量の約5%~約30重量%の範囲であり、特にアルカリ化剤の量は、固体医薬組成物の全重量の約10%~約20重量%の範囲であり、より特別には、約10%~約15重量%の範囲である。

20

## 【0028】

第二態様の一実施態様(iv)または第二態様の実施態様(i)~(iii)において、沈殿阻害剤の量は、固体医薬組成物の全重量の約8%~約20重量%の範囲であり、特に約10%~約15重量%の範囲である。

## 【0029】

第二態様の一実施態様(v)または第二態様の実施態様(i)~(iv)において、追加の医薬上許容し得る担体は、崩壊剤、希釈剤、潤滑剤、流動促進剤および結合剤、またはその混合物から選択される。

## 【0030】

第二態様の一実施態様(vi)または第二態様の実施態様(i)~(v)において、本発明は、下記を含む固体医薬組成物である：

30

- a) 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩；
- b) 酸化マグネシウム；
- c) ポリビニルピロリドン；および
- d) クロスカルメロースナトリウムおよびマンニトールの混合物。

## 【0031】

第二態様の実施態様(vi)のある特定の実施態様(vii)において、該組成物は、微晶質セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイド様シリコンジオキシドをさらに含む。

40

## 【0032】

第三態様において、本発明は、第二態様または第二態様の実施態様(i)~(vii)の組成物を含む経口投薬剤形に関する。

## 【0033】

第三態様の実施態様(i)において、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で約5~約100 mgである。

## 【0034】

50

第三態様の実施態様(ii)において、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で約75 mgである。

【0035】

第三態様の別の実施態様(iii)において、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で約25 mgである。

【0036】

第三態様の別の実施態様(iv)において、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で約5 mgである。

【0037】

第三態様のさらなる実施態様(v)または第三態様の実施態様(i)~(iv)において、投薬剤形は、錠剤、カプセルおよびカプレット、特にカプセルから選択される。かかるカプセルは、従来の混合工程、例えば拡散ブレンダーにより、および成分の様な分布を可能とするために好適な櫛分け工程を用いて製造され得る。ガレウス製剤の分野において当業者は既知のとおり、混合中の分離を避けるために、担体の粒子サイズは、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の粒子サイズと大きく異なるべきではない。最終混合物を、硬ゼラチン、HPMC、スターチまたはプルランカプセルに、手動で充填するか、または自動カプセル充填機器で充填できる。

【0038】

第四態様において、本発明は、医薬における使用のための、特にCXCR2により媒介される症状および疾患、例えば炎症性、閉塞性またはアレルギー性症状および疾患、特に慢性閉塞性肺気道(COPD)(それと関連のある慢性気管支炎または呼吸困難を含む)、気腫、閉塞性細気管支炎症候群および重症喘息における使用のための、各々第二および第三態様の組成物または経口投薬剤形に関する。

【0039】

第五態様において、本発明は、第二および第三態様の有効量の組成物または経口投薬剤形を個人または哺乳動物に投与することを含む、CXCR2により媒介される症状および疾患、例えば炎症性またはアレルギー性の症状および疾患、特に慢性閉塞性肺気道(COPD)(それと関連のある慢性気管支炎または呼吸困難を含む)、気腫、閉塞性細気管支炎症候群および重症喘息などを治療する方法に関する。

【0040】

さらなる実施態様および特徴は、下記記述において部分的に記載され、部分的には明細書の試験により当業者には明らかとなるか、または本発明の実施により理解され得る。

【0041】

本発明は、限定として解釈されるべきではない下記の実施例によりさらに説明される。

【実施例】

【0042】

実験

実施例1: 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の小スケールの調製

メタノール(15.6 ml)を、窒素下室温にて、6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド(4.8 g)に添加して、黄色の懸濁液を得る。この懸濁液を、65±3 または還流温度付近で15分加熱する。メタノール中のコリン水酸化物(2.78 mg)を、30分かけて添加した。暗褐色溶液を濾過して、メタノール(3.6 ml)で洗浄した。イソプロパノール

10

20

30

40

50

(12.3 ml)を、30分かけて暗褐色溶液に添加して、次いで全体を55 に冷却した。6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドコリン(3 mg)の種晶を添加して、該溶液を、結晶化が開始するまで攪拌した。次いで、該溶液を、2時間かけて0 に冷却して、2時間、その温度のまま攪拌した。黄色の懸濁液を濾過して、イソプロパノール(10 ml)で洗浄した。湿性フィルターケーキを、一晩かけて85 で真空乾燥させた。

【0043】

実施例2：6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の製造

メタノール(81.3 kg, 103 litres)を、窒素下で6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド(25.0 kg)に添加して、黄色の懸濁液を得た。この懸濁液を、65 ± 3 で15分間加熱した。メタノール(15.6 kg, 20 litres)中の水酸化コリン(14.5 kg)の溶液を、30分かけて懸濁液に添加した。該懸濁液を、さらに60分間攪拌して、次いで濾過して、メタノール(3.3 kg, 4 litres)で洗浄した。次いで、イソプロパノール(64.1 kg, 82 litres)を、30分かけて添加し、全体を55 ± 2 に冷却した。6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドコリン(0.016 kg)の種晶を添加して、該懸濁液を、55 ± 2 で攪拌して、その後0 ± 2 に2時間かけて冷却した。該懸濁液を、さらに遠心分離する前に2時間攪拌して、イソプロパノール(52.1 kg, 67 litres)で洗浄して、濾過し、得られる結晶(25.4 kg)を乾燥させた。

【0044】

実施例3：6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の63 mg カプセル(遊離の酸として算出)

医薬組成物を、実施例1に記載した方法で、以下の表に挙げた成分から製造して、カプセルに充填した：

【表1】

成分	量 (mg)	%	機能
6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩	78.06	22.3	有効成分
PVP K30	42.00	12.0	沈殿阻害剤
酸化マグネシウム	42.00	12.0	アルカリ化剤
セルロース MK GR	42.3	12.1	充填剤、希釈剤
マンニトール SD200	110.64	31.6	希釈剤
Na-CMC XL(AC-DI-SOL)	28.00	8.0	崩壊剤
Aerosil (登録商標) フュームド・シリカ	1.75	0.5	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	5.25	1.5	潤滑剤
カプセル充填重量	350.00	100	

【0045】

実施例4：6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の7

5 mg カプセル(遊離の酸として算出)

医薬組成物を、実施例1に記載した方法で、以下の表に記載した成分から製造して、カプセルに充填した：

【表2】

成分	量(mg)	%	機能
6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩	92.93	25.1	有効成分
PVP K30	44.40	12.0	沈殿阻害剤
酸化マグネシウム	50.00	13.5	アルカリ化剤
セルロース MK GR	55.09	14.9	充填剤、希釈剤
マンニトール SD200	105.38	28.5	希釈剤
Na-CMC XL (AC-DI-SOL)	14.80	4.0	崩壊剤
Aerosil (登録商標) 200 フュームド・シリカ	1.85	0.5	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.5	潤滑剤
カプセル充填重量	370.00	100	
空カプセル殻	96.00		
全カプセル重量	466.00		

10

20

【0046】

実施例5：6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の25 mg カプセル(遊離の酸として算出)

医薬組成物を、実施例1に記載した方法で、以下の表に記載した成分から製造して、カプセルに充填した：

30

【表3】

成分	量(mg)	%	機能
6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩	30.98	8.4	有効成分
PVP K30	44.40	12.0	沈殿阻害剤
酸化マグネシウム	50.00	13.5	アルカリ化剤
セルロース MK GR	72.22	19.5	充填剤、希釈剤
マンニトール SD200	150.20	40.6	希釈剤
Na-CMC XL (AC-DI-SOL)	14.80	4.0	崩壊剤
Aerosil (登録商標) 200 フュームド・シリカ	1.85	0.5	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.5	潤滑剤
カプセル充填重量	370.00	100	
空カプセル殻	96.00		
全カプセル重量	466.00		

10

20

## 【0047】

実施例6：6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の5 mg カプセル(遊離の酸として算出)

医薬組成物を、実施例1に記載した方法で、以下の表に記載した成分から製造して、カプセルに充填した：

【表4】

成分	量(mg)	%	機能
6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩	6.20	1.7	有効成分
PVP K30	44.40	12.0	沈殿阻害剤
酸化マグネシウム	50.00	13.5	アルカリ化剤
セルロース MK GR	64.28	17.4	充填剤、希釈剤
マンニトール SD200	168.12	45.4	希釈剤
Na-CMC XL (AC-DI-SOL)	29.60	8.0	崩壊剤
Aerosil (登録商標) 200 フュームド・シリカ	1.85	0.5	流動促進剤
ステアリン酸マグネシウム	5.55	1.5	潤滑剤
カプセル充填重量	370.00	100	
空カプセル殻	96.00		
全カプセル重量	466.00		

30

40

## 【0048】

50

実施例7：6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の薬物動態試験

単回用量の実施例3(=剤形1)のカプセル(遊離の酸として算出した、63 mg 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩/カプセル)、固体分散剤(=剤形2)および腸溶性ビーズ(=剤形3)を、雄ビーグル犬に経口投与した。イヌを、この胃内pH低下させて、ヒトの酸性状態により模倣するためにペンタガストリン(6 µg/kg)を用いて前処置した。3つの処置群(n=5 イヌ/処置群)を、各投薬剤形について使用し、測定したパラメーターは血漿濃度に基づく。3つの各処理群について薬理学的パラメーターを表1にまとめる。

10

【0049】

表1

【表5】

PKパラメーター	剤形1	剤形2	剤形3
$T_{max}$ (h) <sup>a</sup>	2 [1-2]	2 [1-4]	2 [1-2]
$C_{max}$ (ng/mL)	7510±4490	3300±2110	6440±3860
$C_{max}$ /投薬量 [(ng/mL)/(mg/kg)]	1030±588	454±283	842±516
AUClast(h ng/mL)	25600±13200	14900±8320	19800±12700
AUClast /投薬[(h ng/mL)/(mg/kg)]	3480±1750	2040±1090	2570±1650

20

a: 中央値[範囲]

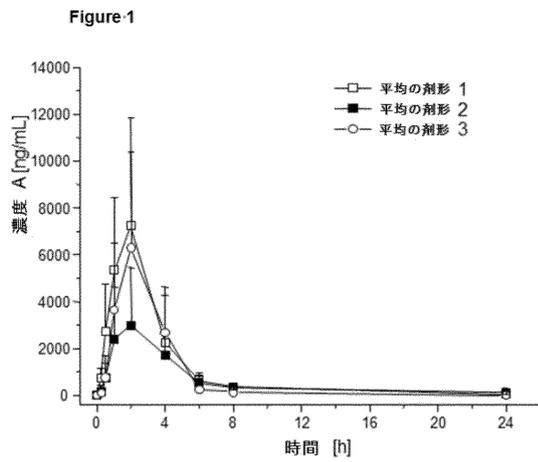
【0050】

剤形1の平均投薬量で正規化したAUClast(mean dose normalized AUClast)は、各剤形2および3のものよりも1.7および1.3倍高く、 $T_{max}$ には影響を示さない。

6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の剤形1、2および3を用いたイヌにおける全身暴露を、静脈内投与(0.3 mg/kgで912±126 ng h/mL)後の全身暴露と比較した。剤形1に対しては116%、剤形2に対しては5%、そして剤形3に対しては85%の経口バイオアベイラビリティを算出した。

30

【 図 1 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成30年8月17日 (2018.8.17)

【 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

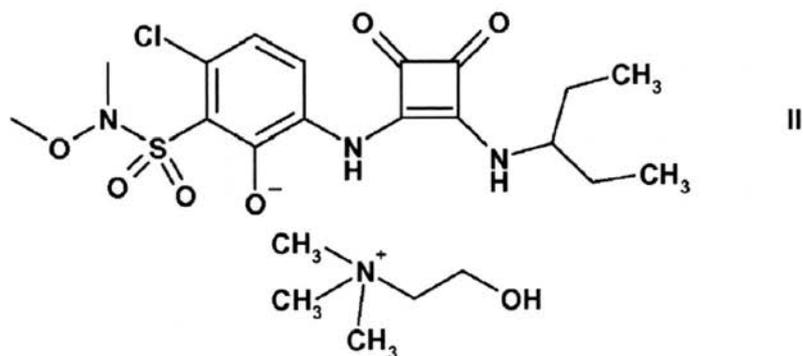
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

式 II :

【 化 1 】



の6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

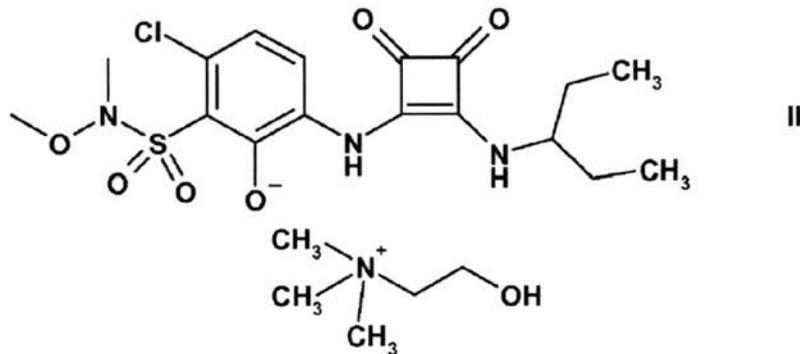
剤形1の平均投薬量で正規化したAUClast(mean dose normalized AUClast)は、各剤形2および3のものよりも1.7および1.3倍高く、Tmaxには影響を示さない。

6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の剤形1、2および3を用いたイヌにおける全身暴露を、静脈内投与(0.3 mg/kgで $912 \pm 126$  ng h/mL)後の全身暴露と比較した。剤形1に対しては116%、剤形2に対しては5%、そして剤形3に対しては85%の経口バイオアベイラビリティを算出した。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[ 1 ] 式II:

【化4】



の6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩。

[ 2 ] a) 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩；

b) アルカリ化剤；

c) 沈殿阻害剤；および

d) 追加の医薬上許容し得る担体を含む、固体医薬組成物。

[ 3 ] アルカリ化剤が、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムおよびその組合せから選択される、[ 2 ] 記載の組成物。

[ 4 ] アルカリ化剤が、酸化マグネシウムである、[ 2 ] または [ 3 ] 記載の組成物。

[ 5 ] 沈殿阻害剤が、ポリビニルピロリドンおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される、[ 2 ] ~ [ 4 ] のいずれか記載の組成物。

[ 6 ] 沈殿阻害剤が、ポリビニルピロリドンである、[ 2 ] ~ [ 5 ] のいずれか記載の組成物。

[ 7 ] ポリビニルピロリドンが、PVP K30、PVP K29/32およびPVPP XL、特にPVP K30から選択される、[ 2 ] ~ [ 6 ] のいずれか記載の組成物。

[ 8 ] アルカリ化剤の量が、固体医薬組成物の全重量の約5%~約30重量%の範囲である、[ 3 ] ~ [ 7 ] のいずれか記載の組成物。

[ 9 ] アルカリ化剤の量が、固体医薬組成物の全重量の約10%~約20重量%の範囲であり、特に約10%~約15重量%の範囲である、[ 2 ] ~ [ 8 ] のいずれか記載の組成物。

[ 10 ] 沈殿阻害剤の量が、固体医薬組成物の全重量の約8%~約20重量%の範囲であり

、特に約10%～約15重量%の範囲である、[2]～[9]のいずれか記載の組成物。

[11] 追加の医薬上許容し得る担体が、崩壊剤、希釈剤、潤滑剤、流動促進剤および結合剤から選択される、[2]～[10]のいずれか記載の組成物。

[12] 下記を含む、[2]～[11]のいずれか記載の組成物：

a) 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩；

b) 酸化マグネシウム；

c) ポリビニルピロリドン；および

d) クロスカルメロースナトリウムおよびマンニトールの混合物。

[13] 微晶質セルロース、ステアリン酸マグネシウム、コロイド様シリコンジオキシド、またはこれらの混合物をさらに含む、[12]記載の組成物。

[14] 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で、約5～約100 mgの量である、[2]～[13]のいずれか記載の組成物を含む経口投薬剤形。

[15] 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で、約75 mgである、[14]記載の組成物を含む経口投薬剤形。

[16] 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で、約25 mgである、[14]記載の組成物を含む経口投薬剤形。

[17] 6-クロロ-3-[2-(1-エチル-プロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-シクロブタ-1-エニルアミノ]-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミドのコリン塩の量が、遊離の酸として算出された乾燥重量で、約5 mgである、[14]記載の組成物を含む経口投薬剤形。

[18] 投薬剤形が、錠剤、カプセルおよびカプレットから選択される、[14]～[17]のいずれか記載の経口投薬剤形。

[19] 投薬剤形が、カプセル、特に硬カプセルである、[18]記載の投薬剤形。

[20] CXCR2により媒介される症状および疾患の治療における使用のための、[1]記載の化合物、または[2]～[13]のいずれか記載の組成物、または[14]～[19]のいずれか記載の経口投薬剤形。

[21] 炎症性、閉塞性またはアレルギー性の症状および疾患の治療における使用のための、[20]記載の化合物、組成物または経口投薬剤形。

[22] 慢性閉塞性肺気道(COPD)(それと関連のある慢性気管支炎または呼吸困難を含む)、気腫、閉塞性細気管支炎症候群および重症喘息の治療における、[20]記載の化合物、組成物または経口投薬剤形。

[23] ヒトまたは哺乳類に、有効量の[1]記載の化合物、または[2]～[13]のいずれか記載の組成物、または[14]～[19]のいずれか記載の経口投薬剤形を投与することを含む、CXCR2により媒介される症状および疾患、例えば炎症性またはアレルギー性の症状および疾患、特に慢性閉塞性肺気道(COPD)(それと関連のある慢性気管支炎または呼吸困難を含む)、気腫、閉塞性細気管支炎症候群および重症喘息を治療する方法。

## 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	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 K	31/18 (2006.01)	A 6 1 K	31/18
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20

(72)発明者 アミート・ビジャイ・アンバーケイン  
英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ファーマシューティカルズ・ユーケイ・リミテッド

(72)発明者 アルノー・モレー  
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 パーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

(72)発明者 カルステン・ティンペ  
ドイツ 7 9 3 9 5 ノイエンプルク、ハイドンヴェーグ 2 1 番

(72)発明者 ウルス・ベティッヒ  
英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ファーマシューティカルズ・ユーケイ・リミテッド

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA54 BB01 CC04 CC07 CC15 CC44 DD25 DD25Z DD26  
DD26Z DD29 DD29Y DD29Z DD38 DD38A DD41 DD41C EE16 EE16F  
EE31 EE31A EE32 EE32B EE32E EE32F EE45 EE45B FF01 FF06  
FF33 FF43 FF61  
4C206 AA01 AA02 AA03 JA14 KA01 KA13 MA01 MA03 MA04 MA05  
MA55 MA57 MA72 NA02 NA11 ZA59 ZB11 ZB13 ZC42  
4H006 AA01 AA03 AB22 AB25 BJ20 BJ50 BM72 BN30 BR70