

明 細 書

発明の名称：新規吸入剤

技術分野

[0001] 本発明は、セファランチンを含有する吸入剤に関する。

背景技術

[0002] COVID-19（日本名：新型コロナウイルス感染症）は、2019新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）によって発症する感染症である。COVID-19は、2019年11月に中華人民共和国の武漢で発生が確認され、同年12月にWHOに報告された感染症であり、これ以降世界的に感染が拡大している。その症状は、発熱、空咳、疲労、喀痰、息切れ、咽頭痛、頭痛、筋肉痛、関節痛、嗅覚異常、味覚異常などから始まり、重症例では肺炎が重症化して呼吸不全に陥り、死亡の転帰をとるものである。

その感染力、罹患した際の重症化率等未だ不明な点があることに加え、新型であることから有効な治療法も未だ模索中であり、世界中の人々を不安に陥らせている。

これまでに、多数の既存薬物のスクリーニングがなされ、最近になって、セファランチンがCOVID-19の治療薬として期待されている（非特許文献1）。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：https://www.tus.ac.jp/mediarelations/archive/20200422_9837.html

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の課題は、SARS-CoV-2感染に基づく疾患、COVID-19の予防及び／又は治療のための新たな医薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 前記セファランチンは、現在、散剤及び錠剤の経口投与用製剤、並びに注射剤が用いられている。本発明者らは、SARS-CoV-2の感染抑制に効果的な薬物として考えられるセファランチンを最もSARS-CoV-2が感染する部位に適用することを着想した。その結果、セファランチンを下気道に直接適用できる吸入剤とすることにより、当該目的が達成できることを見出し、さらに、セファランチンの粒子径を $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ とすることにより、下気道に直接セファランチンを効率よく供給可能な吸入剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0006] すなわち、本発明は、セファランチンを含有する吸入剤を提供するものである。また、セファランチンの粒子径を空気力学的粒子径として $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、セファランチンの空気動力学的質量中位径を $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ とすると、セファランチンが下気道に効率よく到達する。

発明の効果

[0007] 本発明の吸入剤によれば、SARS-CoV-2の感染抑制に効果的な薬物として考えられるセファランチンを下気道に直接供給することができる。

発明を実施するための形態

[0008] 本発明の吸入剤は、セファランチンをエアゾールとして吸入し、下気道に適用する製剤である。

[0009] 本発明で用いるセファランチンは、化学名を6', 12'-Dimethoxy-2, 2'-dimethyl-6, 7-[methylenebis(oxy)]oxyacanthanとする化学物質であり、タマサキツヅラフジ、コウトウツヅラフジ、ハスノハカズラ等から抽出されうるアルカロイドの一種である。

セファランチンは、放射線による白血球減少症、円形脱毛症・秕糠性脱毛症、滲出性中耳炎、マムシ咬傷の治療に用いられている。本発明のようにセファランチンを吸入剤とした場合には、これらの適応症に加えて、SARS-CoV-2の感染抑制薬、COVID-19の予防及び／又は治療薬として特に有用である。

[0010] 本発明において、セファランチンは化学合成されたものでも、タマサキツヅラフジ、コウトウツヅラフジ、ハスノハカズラ等から抽出されたものでもいずれをも用いることができる。タマサキツヅラフジより抽出される場合は、セファランチンに加えて、イソテトランドリン、シクレアニン、ベルバミン等のセファランチン以外の他のアルカロイドをも含むタマサキツヅラフジ抽出物を用いることも可能である。セファランチンやタマサキツヅラフジ抽出物は市販品があり、購入して用いることが可能であり、また、タマサキツヅラフジ抽出物は公知の手法を用いることにより、タマサキツヅラフジから製造することができる。

[0011] 本発明で用いるセファランチンを下気道（気管、気管支、肺臓）に適用するには、セファランチンの下気道への到達性の観点から、その粒子径を0.5～10 μm とするのが好ましく、1～8 μm とするのがより好ましく、2～8 μm とするのが更に好ましい。具体的には、セファランチンの空気動学的質量中位径を0.5～10 μm とするのが好ましく、1～8 μm とするのがより好ましく、2～8 μm とするのが更に好ましい。ここで、セファランチンの粒子径は、粉末の場合はセファランチン含有粉末の粒子径であり、液剤の場合はセファランチン含有噴霧液滴の粒子径である。この粒子径は、粉末の場合は粉末製造時の粉碎、篩過などによって調整することができる。噴霧液滴の場合は、液剤を吸入する際に用いるネブライザの形態（ジェット式、超音波式、メッシュ式等）に応じて、適宜調整すればよい。

[0012] 本発明の吸入剤の形態としては、吸入粉末剤、吸入液剤、吸入エアゾール剤が挙げられるが、特に限定されるものではない。本発明の吸入剤を使用するに際しては、吸入投与のために適切な器具又は装置を使用するか、吸入用の器具を兼ね備えた容器に充填すればよい。

[0013] 吸入粉末剤は、吸入量が一定となるように調製したセファランチン含有粉末のエアゾールとして吸入する製剤であり、セファランチン含有粉末は、好ましくは0.5～10 μm 、より好ましくは1～8 μm 、更に好ましくは2～8 μm の粒子径を有する粉末として調製すればよく、具体的には、好まし

くは0.5～10 μ m、より好ましくは1～8 μ m、更に好ましくは2～8 μ mの空気動力学的質量中位径を有する粉末として調製すればよい。

セファランチン含有粉末には、糖や糖アルコールを添加剤として用いることもできる。ここで、糖としては、乳糖水和物、白糖、ブドウ糖等を挙げることができ、糖アルコールとしては、エリスリトール、イソマルト、ラクチトール、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール等を挙げることができる。

吸入粉末剤の具体例としては、ドライパウダー吸入器（Dry Powder Inhaler；以下、DPIと略する）を挙げることができる。本発明の吸入粉末剤に用いるデバイスはDPIとして通常用いられるものを使用することができる。例えばカプセルを用いるデバイスとして、モノヘラー、ハンディヘラー、ブリーズヘラー、フローキャプス等が挙げられる。またアルミニウムのブリスターを用いるディスクヘラー、ディスクス、エリプタ等が挙げられる。

粉末を容器に充填したリザーバ型のデバイスとして、タービュヘイラー、クリックヘラー、スイングヘラー、ツイストヘラーなどが挙げられる。

[0014] 吸入液剤は、ネブライザ等により吸入する液状の吸入製剤である。セファランチンを適当な溶剤を用いて、溶解又は懸濁し、溶液又は懸濁液として調製すればよい。調製時、等張化剤やpH調節剤等を添加することができる。

吸入液剤の液滴は、ネブライザの形態（ジェット式、超音波式、メッシュ式等）に応じて、好ましくは0.5～10 μ m、より好ましくは1～8 μ m、更に好ましくは2～8 μ mの液滴に調整すればよく、具体的には空気動力学的質量中位径を好ましくは0.5～10 μ m、より好ましくは1～8 μ m、更に好ましくは2～8 μ mの液滴に調整すればよい。

本発明の吸入液剤に係るセファランチンとしては、メディサ新薬株式会社が製造販売するセファランチン（登録商標）注を用いることができる。具体的にはセファランチン（登録商標）注をそのまま、または適当な溶剤を用いて希釈して、ネブライザを用いて吸入すればよい。

本発明の吸入液剤に用いるデバイスはネブライザとして通常用いられるものを使用することができる。例えば圧縮空気で薬液を霧状にするタイプ（ジェット式）、超音波振動子の振動を利用して薬液を霧状にするタイプ（ジェット式）、振動などによって薬液をメッシュの穴から押し出して霧状にするタイプ（メッシュ式）などが挙げられる。

[0015] 吸入エアゾール剤は、容器に充填した噴射剤と共に、一定量のセファランチンを噴霧し得る定量噴霧式吸入剤である。

吸入エアゾール剤により噴霧される噴霧液滴は、セファランチンの溶液又は懸濁液の組成、充填する噴射剤や容器の部材であるノズル形状等の調整によって、好ましくは $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $1 \sim 8 \mu\text{m}$ 、更に好ましくは $2 \sim 8 \mu\text{m}$ の噴霧液滴に調整すればよく、具体的には空気動力学的質量中位径を好ましくは $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $1 \sim 8 \mu\text{m}$ 、更に好ましくは $2 \sim 8 \mu\text{m}$ の液滴に調整すればよい。

吸入エアゾール剤は、セファランチンを適当な溶剤を用いて、溶解又は懸濁し、溶液又は懸濁液を調製し、液状の噴射剤と共に耐圧性の容器に充填し、定量バルブを装着することにより製することができる。溶液又は懸濁液を調製するに際し、分散剤や安定化剤等を添加することができる。

吸入エアゾール剤の具体例としては、加圧噴霧式定量吸入器（Metered Dose Inhaler）を挙げることができる。

[0016] 本発明の吸入剤は、セファランチンの適応症である円形脱毛症・黚糠性脱毛症、滲出性中耳炎、マムシ咬傷に加えて、SARS-CoV-2の感染抑制薬、COVID-19の予防及び/又は治療薬として用いることができる。その投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状などによって異なるが、通常は成人に対して、セファランチンとして1日 $1 \sim 20 \text{mg}$ の範囲が挙げられる。また、本発明の吸入剤をSARS-CoV-2の感染抑制薬、COVID-19の予防及び/又は治療薬として用いる場合、ネルフィナビルなどの抗HIV剤と併用することもできる。

実施例

[0017] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

[0018] 実施例 1

ジェットミルで粉碎したセファランチン（粒子径：1.2 μm ：レーザー回折法により測定）1.5 g に乳糖水和物 98.5 g を添加し、ハイフレックスグラル（深江パウテック（株）製、HF-GS-2 J）で混合した。得られた粉末 0.1 g をカプセルに充填して、吸入粉末剤を製造した。

[0019] 比較例 1

未粉碎のセファランチン（粒子径：50 μm ：レーザー回折法により測定）1.5 g に乳糖水和物 98.5 g を添加し、ハイフレックスグラル（深江パウテック（株）製、HF-GS-2 J）で混合した。得られた粉末 0.1 g をカプセルに充填して、吸入粉末剤を製造した。

[0020] 試験例 1

実施例 1 及び比較例 1 で得た吸入粉末剤について、デバイスとしてモノヘラーを用いて、Stage 2 表示率（%）及び微粒子量（FPD）（%）を測定した。結果を表 1 に示す。

（1）Stage 2 表示率（%）

吸入剤の In vitro 評価装置である Twin Impinger を用いて、気道到達率である Stage 2 表示率を求めた。

（2）微粒子量（FPD）（%）

日本薬局方 第十七改正第二追補の吸入剤の空気力学的粒度測定法に準拠して、装置 1 のマルチステージリキッドインピンジャーを用いて評価した。

[0021] [表1]

原料名	実施例 1	比較例 1
セファランチン(粉碎)	1.5	
セファランチン(未粉碎)		1.5
乳糖	98.5	98.5
TI Stage2表示率(%)	29	3
MSLI 微粒子量(FPD)(%)	29	3

[0022] 表 1 の結果から明らかなように、実施例 1 の吸入粉末剤は、Stage 2

表示率(%)及び微粒子量(FPD)(%)が30%程度と高く、肺深部までセファランチンを到達させることが可能と考えられた。

一方、比較例1のセファランチン未粉碎の場合は、Stage 2表示率(%)及び微粒子量(FPD)(%)が3%程度と低く、肺深部までセファランチンを到達させることは困難と考えられた。

[0023] 実施例2

セファランチン1.5gを攪拌機にて滅菌精製水100gに懸濁し、トロメタモール0.1g、エタノール0.1gを加えて溶解し、塩化ナトリウム0.7gを加えて溶解し、吸入剤を製造した。

[0024] 実施例3

セファランチン(登録商標)注をして吸入液剤とした。セファランチン(登録商標)注10mgは、その組成として、2mL中に有効成分としてセファランチン10mg、添加物としてベンジルアルコール40mg、塩化ナトリウム20mg、塩酸を適量含有する(セファランチン(登録商標)注10mgの添付文書参照)。

[0025] 試験例2

実施例2及び3で得られた吸入液剤について、デバイスとしてネブライザを用いて、目視にて薬剤が霧状に噴霧されるかを確認した。さらに霧状とした薬剤を採取し、顕微鏡で粒子径を確認した。結果を表2に示した。液剤が霧状に噴霧された場合、表中に○を記した。

[0026] [表2]

	実施例2	実施例3
セファランチン	1.5	10
精製水	100	2
トロメタモール	0.1	
エタノール	0.1	
ベンジルアルコール		40
塩酸		適量
塩化ナトリウム	0.7	20
目視確認(霧状)	○	○
粒子径(μm)	4	5

[0027] 実施例2及び3のいずれも薬液は霧状に噴霧され、その粒子径は実施例2

では4 μ m程度、実施例3では5 μ m程度であり、実施例2及び3の薬液は吸入液剤として適切なものであると判断した。