(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117083063 A
(43)申请公布日 2023.11.17

(21)申请号 202180035149.1
(22)申请日 2021.05.14
(30)优先权数据
2020-085471 2020.05.14 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/018328 2021.05.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/230340 JA 2021.11.18
(71)申请人 兴和株式会社
地址 日本国,爱知县
(72)发明人 奥村睦男 村上诚一
(74)专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
专利代理师 龙淳 程采
(51)Int.Cl.
A61K 31/4353(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61K 9/14(2006.01)
A61K 9/72(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

新型吸入剂

(57)摘要

本发明提供一种作为COVID-19的治疗药的新型的吸入剂。本发明所涉及的吸入剂的特征在于,含有千金藤素。

CN 117083063 A

1.一种吸入剂,其特征在于,
含有千金藤素。
2.根据权利要求1所述的吸入剂,其特征在于,
千金藤素的粒径为0.5～10μm。
3.一种吸入粉末剂,其特征在于,
含有千金藤素。
4.根据权利要求3所述的吸入粉末剂,其特征在于,千金藤素的粒径为0.5～10μm。
5.一种吸入液剂,其特征在于,
含有千金藤素。
6.一种吸入剂,其特征在于,
含有空气动力学质量中位径为0.5～10μm的千金藤素。
7.一种吸入粉末剂,其特征在于,
含有空气动力学质量中位径为0.5～10μm的千金藤素。

新型吸入剂

技术领域

[0001] 本发明涉及含有千金藤素的吸入剂。

背景技术

[0002] COVID-19(日本名:新型冠状病毒传染病)是由2019新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引发的传染病。COVID-19是2019年11月发现、并于同年12月由WHO报道的传染病,此后在世界范围内大规模传播。其症状从发热、干咳、疲劳、咳痰、呼吸困难、咽痛、头痛、肌肉痛、关节痛、嗅觉异常、味觉异常等开始,在重症病例中肺炎重症化而陷入呼吸衰竭,甚至导致死亡。

[0003] 其传染性、患病时的重症化比例等尚不清楚,而且由于是新型病毒,有效的治疗方法也仍在摸索中,使世界各地的人们陷入不安。

[0004] 迄今为止,进行了许多现有药物的筛选,最近,千金藤素作为COVID-19的治疗药备受期待(非专利文献1)。

[0005] 现有技术文献

[0006] 非专利文献

[0007] 非专利文献1:https://www.tus.ac.jp/mediarelations/archive/20200422_9837.html

发明内容

[0008] 发明所要解决的问题

[0009] 本发明的课题在于提供一种用于预防和/或治疗基于SARS-CoV-2感染的疾病即COVID-19的新的医药。

[0010] 用于解决问题的技术方案

[0011] 上述千金藤素目前使用着散剂和片剂等口服用药制剂、以及注射剂。本发明的发明人想到将被认为是对抑制SARS-CoV-2感染有效的药物的千金藤素应用于SARS-CoV-2感染最严重的部位。其结果发现,通过制成能够将千金藤素直接应用于下呼吸道的吸入剂,能够实现该目的,进而发现通过使千金藤素的粒径为0.5～10μm,得到能够将千金藤素直接有效地供给至下呼吸道的吸入剂,从而完成了本发明。

[0012] 即,本发明提供一种含有千金藤素的吸入剂。另外,如果使千金藤素的粒径的空气力学粒径为0.5～10μm、使千金藤素的空气动力学质量中位径为0.5～10μm,千金藤素能够有效地到达至下呼吸道。

[0013] 发明效果

[0014] 根据本发明的吸入剂,能够将被认为是对抑制SARS-CoV-2感染有效的药物的千金藤素直接提供至下呼吸道。

具体实施方式

[0015] 本发明的吸入剂是将千金藤素作为气雾剂吸入而应用于下呼吸道的制剂。

[0016] 本发明中使用的千金藤素(cepharanthine)是化学名为6′,12′-Dimethoxy-2,2′-dimethyl-6,7-{methylenebis(oxy)}oxyacanthan的化学物质,是能够从金线吊乌龟(Stephania cepharantha Hayata)、台湾千金藤(Stephania sasakii Hayata)、千金藤(Stephania japonica)等中提取的一种生物碱。

[0017] 千金藤素被用于治疗因放射线引起的白细胞减少症、斑秃·糠疹脱发、渗出性中耳炎、毒蛇咬伤。如本发明那样将千金藤素制成吸入剂的情况下,除了这些适应症之外,作为SARS-CoV-2的感染抑制药、COVID-19的预防和/或治疗药是特别有效的。

[0018] 在本发明中,千金藤素无论是化学合成的,还是从金线吊乌龟、台湾千金藤、千金藤等中提取的,都可以使用。在从金线吊乌龟中提取的情况下,还能够使用除千金藤素之外,还包含异粉防己碱、轮环藤宁碱、小檗胺等千金藤素以外的其它生物碱的金线吊乌龟提取物。千金藤素和金线吊乌龟提取物有市售品,可以购入使用,另外,金线吊乌龟提取物也可以通过采用公知的方法由金线吊乌龟制造。

[0019] 为了将本发明中使用的千金藤素应用于下呼吸道(气管、支气管、肺),从千金藤素向下呼吸道的到达性的观点考虑,优选使其粒径为0.5～10μm,更优选为1～8μm,进一步优选为2～8μm。具体而言,优选千金藤素的空气动力学质量中位径为0.5～10μm,更优选为1～8μm,进一步优选为2～8μm。在此,关于千金藤素的粒径,在粉末的情况下是含千金藤素的粉末的粒径,在液剂的情况下是含千金藤素的喷雾液滴的粒径。在粉末的情况下,该粒径可以通过制造粉末时的粉碎、过筛等而调整。在喷雾液滴的情况下,根据用于吸入液剂时的喷雾器的方式(喷射式、超声波式、网眼式等)适当调整即可。

[0020] 作为本发明的吸入剂的方式,可举出吸入粉末剂、吸入液剂、吸入气雾剂,没有特别限定。在使用本发明的吸入剂时,可以使用适合于吸入给药的器具或装置、或者填充于兼备吸入用器具的容器内。

[0021] 吸入粉末剂是以吸入量一定的方式制备的以含千金藤素的粉末的气雾剂的方式吸入的制剂,含千金藤素的粉末可以制成具有优选0.5～10μm、更优选1～8μm、进一步优选2～8μm的粒径的粉末,具体而言,可以制成具有优选0.5～10μm、更优选1～8μm、进一步优选2～8μm的空气动力学质量中位径的粉末。

[0022] 在含千金藤素的粉末中,也可以使用糖或糖醇作为添加剂。在此,作为糖,可举出乳糖水合物、白糖、葡萄糖等;作为糖醇,可举出赤藓糖醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇等。

[0023] 作为吸入粉末剂的具体例,可举出干粉吸入剂(Dry Powder Inhaler,以下简称为DPI)。本发明的吸入粉末剂所使用的器具可以使用通常作为DPI使用的器具。例如作为使用胶囊的器具,可举出单剂量吸入器(Monohaler)、便携式吸入器(HandiHaler)、Breezhaler、FlowCaps等。还可举出使用铝泡罩的碟式吸入器(Diskhaler)、Diskus、Ellipta等。

[0024] 作为将粉末填充于容器的储藏式的器具,可举出Turbuhaler、Clickhaler、Swinghaler、Twisthaler等。

[0025] 吸入液剂是利用喷雾器等吸入的液态的吸入制剂。使用适合的溶剂将千金藤素溶解或悬浮,制成溶液或悬浮液即可。在制备时,可以添加等渗剂或pH调节剂等。

[0026] 吸入液剂的液滴对应于喷雾器的方式(喷射式、超声波式、网眼式等)调整为优选0.5～10μm、更优选1～8μm、进一步优选2～8μm的液滴即可,具体而言,调整为空气动力学质

量中位径优选0.5～10μm、更优选1～8μm、进一步优选2～8μm的液滴即可。

[0027] 作为本发明的吸入液剂所涉及的千金藤素,可以使用Medisa Shinyaku Inc.生产销售的Cepharanthin(注册商标)注射液。具体而言,将Cepharanthin(注册商标)注射液直接使用喷雾器吸入、或使用适当的溶剂稀释后使用喷雾器吸入即可。

[0028] 本发明的吸入液剂所使用的器具可以使用通常作为喷雾器使用的器具。例如可举出利用压缩空气使药液成为雾状的类型(喷射式)、利用超声波振子的振动使药液成为雾状的类型(喷射式)、通过振动等将药液从网眼的孔中挤出而使其成为雾状的类型(网眼式)等。

[0029] 吸入气雾剂是能够将一定量的千金藤素与填充于容器的喷射剂一同喷雾的定量喷雾式吸入剂。

[0030] 关于利用吸入气雾剂所喷雾的喷雾液滴,通过千金藤素的溶液或悬浮液的组成、所填充的喷射剂或作为容器部件的喷嘴形状等的调整,调整为优选0.5～10μm、更优选1～8μm、进一步优选2～8μm的喷雾液滴即可,具体而言,调整为空气动力学质量中位径优选0.5～10μm、更优选1～8μm、进一步优选2～8μm的液滴即可。

[0031] 吸入气雾剂可以通过以下方法制造:使用适当的溶剂将千金藤素溶解或悬浮,制备溶液或悬浮液,与液态的喷射剂一同填充于耐压性的容器,并安装定量阀。在制备溶液或悬浮液时,可以添加分散剂或稳定剂等。

[0032] 作为吸入气雾剂的具体例,可举出加压喷雾式定量吸入器(Metered Dose Inhaler)。

[0033] 本发明的吸入剂除了能够用于作为千金藤素的适应症的斑秃症·糠疹脱发症、渗出性中耳炎、毒蛇咬伤之外,还可以用作SARS-CoV-2的感染抑制药、COVID-19的预防和/或治疗药。其给药量根据患者的体重、年龄、性别、症状等而异,通常对于成年人,以千金藤素计可举出1天1～20mg的范围。另外,在将本发明的吸入剂用作SARS-CoV-2的感染抑制药、COVID-19的预防和/或治疗药的情况下,也可以与奈非那韦等抗HIV剂并用。

[0034] 实施例

[0035] 下面,利用实施例具体地说明本发明,但本发明并不受这些实施例任何限定。

[0036] 实施例1

[0037] 在用喷射磨粉碎后的千金藤素(粒径:1.2μm,利用激光衍射法测定)1.5g中添加乳糖水合物98.5g,利用High Flex Gral(EARTHTECHNICA Co.,Ltd.制、HF-GS-2J)进行混合。将所得到的粉末0.1g填充于胶囊,制造吸入粉末剂。

[0038] 比较例1

[0039] 在未粉碎的千金藤素(粒径:50μm,利用激光衍射法测定)1.5g中添加乳糖水合物98.5g,利用High Flex Gral(EARTHTECHNICA Co.,Ltd.制、HF-GS-2J)进行混合。将所得到的粉末0.1g填充于胶囊,制造吸入粉末剂。

[0040] 试验例1

[0041] 对实施例1和比较例1中所得到的吸入粉末剂,使用单剂量吸入器作为器具,测定Stage 2表示率(%)和微粒量(FPD)(%)。将结果示于表1。

[0042] (1)Stage 2表示率(%)

[0043] 使用吸入剂的In vitro评价装置Twin Impinger,求出作为气管到达率的Stage 2

表示率。

[0044] (2)微粒量(FPD)(%)

[0045] 根据日本药典第十七次修正第二增补的吸入剂的空气力学粒度测定法,使用装置1的多级液体采样器进行评价。

[0046] [表1]

[0047]

原料名称	实施例1	比较例1
千金藤素(粉碎)	1.5	
千金藤素(未粉碎)		1.5
乳糖	98.5	98.5
TI Stage 2表示率(%)	29	3
MSLI微粒量(FPD)(%)	29	3

[0048] 由表1的结果可知,实施例1的吸入粉末剂的Stage2表示率(%)和微粒量(FPD)(%)高达30%左右,可以认为千金藤素到达至肺部深处。

[0049] 而在比较例1的千金藤素未粉碎的情况下,Stage2表示率(%)和微粒量(FPD)(%)低至3%左右,可以认为难以使千金藤素到达至肺部深处。

[0050] 实施例2

[0051] 利用搅拌机将千金藤素1.5g悬浮于灭菌蒸馏水100g中,加入氨基丁三醇(trometamol)0.1g、乙醇0.1g溶解,加入氯化钠0.7g溶解,制造吸入剂。

[0052] 实施例3

[0053] 使用Cepharanthin(注册商标)注射液制成吸入液剂。作为Cepharanthin(注册商标)注射液10mg的组成,2mL中含有作为有效成分的千金藤素10mg、作为添加物的苄醇40mg、氯化钠20mg、适量盐酸(参照Cepharanthin(注册商标)注射液10mg的附带文件)。

[0054] 试验例2

[0055] 对实施例2和3中所得到的吸入液剂,使用喷雾器作为器具,通过目视确认药剂是否被喷雾成雾状。进一步采集成为雾状的药剂,用显微镜确认粒径。将结果示于表2。在液剂被喷雾成雾状的情况下,在表中记作○。

[0056] [表2]

[0057]

	实施例2	实施例3
千金藤素	1.5	10
蒸馏水	100	2
氨基丁三醇	0.1	
乙醇	0.1	
苄醇		40
盐酸		适量
氯化钠	0.7	20
目视确认(雾状)	○	○
粒径(μm)	4	5

[0058] 实施例2和3的药液均被喷雾成雾状,就其粒径而言,实施例2中为4μm左右,实施例3中为5μm左右,判断实施例2和3的药液是适合作为吸入液剂的药液。