

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4173538号
(P4173538)

(45) 発行日 平成20年10月29日(2008.10.29)

(24) 登録日 平成20年8月22日(2008.8.22)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/135 (2006.01) A 6 1 K 31/135
A 6 1 K 9/12 (2006.01) A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 9/68 (2006.01) A 6 1 K 9/68
A 6 1 P 25/34 (2006.01) A 6 1 P 25/34

請求項の数 12 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願平8-525745	(73) 特許権者	ウェグ スチュアート エル
(86) (22) 出願日	平成8年2月14日(1996.2.14)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
(65) 公表番号	特表平11-500729		7417 フランクリン レイクス アイ
(43) 公表日	平成11年1月19日(1999.1.19)		ランド ウェイ 498
(86) 国際出願番号	PCT/US1996/002047	(74) 代理人	弁理士 中村 稔
(87) 国際公開番号	W01996/025925	(74) 代理人	弁理士 大塚 文昭
(87) 国際公開日	平成8年8月29日(1996.8.29)	(74) 代理人	弁理士 穴戸 嘉一
審査請求日	平成15年2月5日(2003.2.5)	(74) 代理人	弁理士 竹内 英人
(31) 優先権主張番号	PCT/US95/02418	(74) 代理人	弁理士 今城 俊夫
(32) 優先日	平成7年2月24日(1995.2.24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	08/477,365		
(32) 優先日	平成7年6月7日(1995.6.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 痛みの管理及び解毒のためのケタミンの点鼻及び点眼投与

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

喫煙中毒を治療するための、ケタミンを含む医薬組成物。

【請求項2】

ケタミンの投与量が0.01~1mg/体重kgである請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。

【請求項3】

ケタミンの投与量が0.05~0.7mg/体重kgである請求の範囲第2項に記載の医薬組成物。

【請求項4】

ベンゾジアゼピンを更に含有する請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

ケタミンが経粘膜経路によって投与される、請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

上記経粘膜経路が、鼻、口咽頭、頬、舌下、直腸及び膣からなる群から選択される請求の範囲第5項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

ケタミンが経鼻経路によって投与される、請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

ケタミンが非経口投与経路によって投与される、請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

上記非経口投与経路が、静脈及び筋肉からなる群から選択される請求の範囲第 8 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ケタミンが、ケタミンのエアゾール配合剤及び薬学的に許容される分散剤を含有する鼻吸入器により投与される、請求の範囲第 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

薬学的に許容されるガムにケタミンを含有する、喫煙中毒を治療するための医薬組成物。

【請求項 12】

薬学的に許容されるキャンディーにケタミンを含有する、喫煙中毒を治療するための医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、習慣性の病気、特に喫煙の解毒及び治療を補助する方法に関する。

発明の背景

ケタミン（（2 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (メチルアミノ) - シクロヘキサノン）は、麻酔医、獣医及び研究者に用いられる一般的な麻酔薬である。ミダゾラムでの一例において、眼科の処置での苦痛の鎮静を達成するため、及び健康な子供における緊急を要しない手術でのケタミンの点眼投与が報告されている (Louonら, 1993, Br. J. Ophthalmol. 77:529-530; Wekslerら, 1993, Can. J. Anaesthesia 40:119-121)。通常、ケタミン

20

は麻酔の導入のために筋肉内投与 (i.m.) 又は静脈内投与 (i.v.) される。ケタミンは鎮痛特性を有することも知られている (Domoninoら, 1965, Clin. Pharmacol. Ther. 6:279); 痛覚欠如はケタミンの麻酔域下投与量で達成される (Bovill, 1971, Br. J. Anaesth. 43:496; Sadoveら, 1971, Anesth. Analg. 50:452-457)。薬剤は、i.v.、i.m.、仙骨内注射、髄腔内注射及び皮下注射 (s.c.) を含む経路で投与される。ケタミンの皮下注射は手術直後及び末期癌と関連する痛みの処置に用いられてきた (Oshimaら, 1990, Can. J. Anaesth. 37:385-386参照)。皮下カニューレによるケタミン塩酸塩の投与が幻想肢痛を首尾よく治療したことが報告されている (Stannard及びPorter, 1993, Pain 54:227-230)。

習慣的な病気の解毒及び治療は、一般に、コンプレックス、及び心理的と生理的構成要素との間の理解されていない相互作用を伴う。アルコール、麻薬、抑制剤及び興奮剤等の物質からの解毒には7つの禁断症状が伴う。極めて深刻な身体症状によって目立たないが、喫煙からの解毒に関連する禁断症状は、怒りっぽいこと、振戦、集中困難、いらいら及び不機嫌な振る舞いを含む。更に、解毒は習慣的な病気の治療の深刻な要素のみである。成功するための長期の治療は、追加を避けるために、強い身体及び心理的な補強を付与しなければならない。

30

従って、薬剤のための厳粛な関心ごとの範囲は、麻薬、コカイン、アルコール及びたばこ (ニコチン及び喫煙自身) を含む習慣性薬物への依存からの解毒である。特に、薬剤は喫煙又はニコチン中毒からの禁断症状の苦痛の満足のいく除去を提供しない。たばこに対する中毒が中毒の最も深くないものと一般的に思われているが、それは公衆の健康の観点からすると最も重要なことであるかもしれない。更に、ニコチン経皮パッチ又はニコチンガム等の喫煙又はニコチン中毒のための現在の援助は、たばこの使用によってもたらされる習慣性物質による中毒を治療する。このような治療は論理的に不可能である：それは除かれるべき振る舞いを強化する。たばこ摂取の不在を強化することができる適切な代用品は現在利用することができない。

40

従って、更に、当業界において解毒及び物質、特に喫煙に対する中毒からの禁断症状を補助することのできる試薬に対して重大な必要性がある。

本明細書におけるいかなる参考文献の引用又は特定は、それらの文献が本発明に対する先行技術として利用できるものであると認められたものとして解釈すべきでない。

発明の要約

50

本発明は、広く解毒及び中毒の治療を補助するのに有効な量のケタミンを投与することからなる患者における解毒及び物質中毒を補助するための方法に関する。好ましい面において、ケタミンは経粘膜投与、更に好ましくは点鼻投与される。更なる態様において、本発明は吸入によるケタミンの肺投与を提供する。患者の状態が点鼻投与を妨げる場合は、例えばケタミン点眼薬を用いた点眼投与を代用することができる。点鼻、頬、舌下、膣及び直腸等のケタミンの経粘膜投与に加え、本発明は、経口投与（胃腸管、むしろ口咽頭経由）及び例えば静脈投与、動脈投与、腹腔投与、皮内投与、筋内投与、脳室内投与又は皮下投与等の非経口投与を意図する。

ケタミンの鎮痛性の量の投与が中毒の振る舞い、例えば喫煙や薬の取得に関係しないことについて強力に補強することを好都合に提供することが見出された。本発明は、外来患者を基礎とした、解毒を促進し中毒を治療する薬物の患者のための自己投与を可能にする。点鼻スプレー及び吸入器によるケタミンの投与は一般に社会的に受け入れられる。好ましい態様によれば、本発明は、たばこ、即ち喫煙に対する解毒及び中毒の治療のための方法及び装置を提供する。

本発明の更なる利点は、中毒の治療のために習慣性薬物、特にニコチンの投与を回避する。

本発明の更なる利点は、ケタミンが安価で容易に入手でき不利な副作用が少ないことである。従って、本発明は荷が重すぎる健康管理システムに対して付加的な節約を意図する。ケタミンの点鼻投与は迅速で、薬物の速い作用を可能にし、医学的に訓練されていない患者によって容易に達成される。

一つの面において、ケタミンの中毒治療投与量は、約0.01～約1mg/体重kgである。更に好ましい面において、ケタミンの投与量は、約0.05～約0.7mg/体重kgである。他の態様において、点鼻投与当たりのケタミンの投与量は約1～約30mgである。

特定の態様面において、ケタミンの点鼻投与は、例えば上述したような1又はそれ以上の麻薬、鎮痛剤及び鎮静剤の投与を含む、痛みの管理方式における捕捉的な治療であることができる。

更に、本発明はケタミンの高濃度投与に関連する、不快を抑制するのに有効な量のベンゾジアゼピンの投与を意図する。好ましい面において、ベンゾジアゼピンが、ケタミンと共に点鼻投与される。ベンゾジアゼピンの鎮静効果は、解毒に伴う興奮及びいらいら（禁断症状）を減少する。

本発明の更なる利点は、不快又は幻覚に関連するより低い濃度である鎮痛の投与量を与えることによるケタミンの不快又は幻覚を起こす量を患者に投与することを回避することである。

従って、好ましい態様によれば、本発明は患者のためのケタミンの自己投与のための装置を提供する。広い面において、本発明の装置は、ケタミンのエアゾール配合剤及び薬学的に許容される分散剤を含有する鼻吸入器を含み、解毒を促進し物質中毒を治療するのに有効な量のケタミンを含むエアゾール配合剤の量を分散させるために計量して提供される。上記分散剤は、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸アルコール及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等の界面活性剤であってもよいが、これらに限定されない。

特定の態様において、特に中毒の治療のために、装置はケタミンの量を計量して提供し、投与量を制限する投与制限機構を含み、好ましくは他の投与量が投与される前のロックアウト時間を含む。

更なる態様において、エアゾール配合剤は、更にエアゾール配合剤の計量された量が不快を抑制するのに有効な量のベンゾジアゼピンを含む装置によって分散されるような濃度でベンゾジアゼピン、又はエアゾール配合剤が痛みを軽減するのに有効な量の麻薬（narcotic）を含む装置によって分散されるような濃度で麻薬を含有する。

本発明は、エアゾール配合剤中にベンゾジアゼピン及び麻薬の両方を含むことを意図する。

10

20

30

40

50

従って、本発明の目的は、解毒及び中毒の治療を補助するための非麻薬性薬剤の安全な自己投与を提供することである。

本発明の他の目的は、解毒及び中毒の治療を補助するための制御された量での薬剤の投与を提供することである。

本発明の更なる目的は、ケタミンの自己点鼻投与のための非医学的職員による病院又は診療所以外で用いることができる装置を提供することである。

本発明の目的は、以下の詳細な説明を参照することによりに明らかになるであろう。

発明の詳細な説明

本発明の一つの面は、物質中毒、特に喫煙における解毒を容易にし補助するためのケタミンの点鼻投与を提供する。更に好ましい面において、本発明は薬物中毒の解毒及び治療のための患者のためのケタミンの自己投与方法及び装置を提供する。

10

他の関連の態様において、ケタミンの投与は禁断症状に関連する激しい吐き気の治療に用いることができる。吐き気が経口投与の薬物の使用を不可能にするような状態のために、経粘膜投与、特に鼻又は直腸による投与は特に魅力的である。特に、ケタミンは吐き気を起こすかもしれない痛みを軽減することができ、しばしば激しい吐き気に伴う腹部の痛みを軽減することができる。

更なる関連の態様において、ケタミンの投与は、例えばアルコール又は薬剤に酔った個人（例えば人間が警察に逮捕された状況に置かれたときのような）によって示される激しい興奮を治療するために用いることができる。

好ましい態様において、ケタミンの投与は禁煙に対する強力な助手である。更に好ましい面において、本発明は、経粘膜投与、好ましくは点鼻投与を提供するが、いくつかの好ましい経路に言及して糞便（fecal）、舌下投与、又は直腸（座薬により）を含む。そのうちの何人かが喫煙の中毒になっていた多くの個人は喫煙するという意欲を末梢するとき巻きたばこを吸うことの代わりにケタミンの鼻を通しての投与により中毒を断つことができた。

20

本発明は、更にケタミンの点鼻投与がたばこの喫煙、麻薬及びその他の中毒物質を回避することからの禁断症状のための強力な強化物であるという意外な発見に基づいている。特に、ケタミンの点鼻投与は強力に喫煙者をただちにたばこから回避することを可能にする。物質中毒におけるケタミンの補助による機構のためのどんな特別の理論に束縛されることを意図しないけれど、麻酔特性が物質の中毒の多幸症の効果を補償すると信じられている。例えば、喫煙の間、低酸素症を起こす一酸化炭素（CO）に応じてエンドルフィンが分泌され、これらのエンドルフィンは喫煙の振る舞いに対する強力な強化物である。エンドルフィンは、オピオイドと同じ受容体と結合するオピオイドペプチドである。上述したように、ケタミンは通常はオピオイドで治療される頭痛を軽減する能力を有する。従って、ケタミン投与が喫煙に対する中毒の治療において非常に効果的であるという観察は、痛みの治療におけるオピオイドを補足する又は越えるケタミンの能力と矛盾がない。

30

1995年2月24日に出願された国際特許出願PCT/US95/02418において指摘されたように、頭痛、偏頭痛、慢性疲労症候群及び他の痛みに関連する苦痛に苦しむ何十の患者が、ケタミンの点鼻投与及びケタミンの点鼻投与を修飾した装置によって恩恵を受けている。更に、それらの喫煙する患者は、ケタミンの点鼻投与が喫煙に対する意欲を強く抑制することを見出した。

40

従って、好ましい面において本発明は、ケタミンの点鼻又は直腸投与による外来患者における薬物中毒の解毒及び治療において補助するための方法、ケタミンの点鼻又は直腸自己投与のための非医療機関の人により使用することのできる装置に関する。

ケタミンは、好ましくは、例えば鼻、頬、舌下又は直腸投与に適切な製剤、又は医薬組成物として調整される。適切な製剤は以下に詳細に議論する。更なる態様において、ケタミンは、薬剤の経粘膜配達を促進するための粘膜浸透エンハンサーと配合することができる。また、製剤は、溶解性、薬剤の安定性、粘膜への吸収性及びその他の理由によりpHを最適化して調整することができる。

本発明は、治療に有効な量のケタミンの投与、即ち、物質中毒の治療において解毒を促進

50

し補助するのに有効な量の投与を提供する。実際の投与量は患者の体重、物質中毒の重大度、投与経路、同時に投与される薬物、1日当たりに投与されるべき投薬量、及び薬物の投与において普通の熟練した医師によって考慮される一般の他の因子に依存して変化するだろう。特定の態様において、投与されるケタミンの量は麻酔導入するために用いられる量の約10%~約20%である。他の特定の態様において、ケタミンの投与量は体重1kg当たり約0.01mg(0.01mg/kg)~約1mg/kg、好ましくは約0.05mg/kg~約0.7mg/kgである。他の態様において、全投与量は約1mg~約30mgである。好ましくは、特定の応用のために最適量を正確に決定できるように、有効な量は医師又は医療プロバイダーの監督下で滴定される。従って、本発明はそれぞれの個々の患者に対して適した投与量を提供する。

10

本発明の更なる利点は、経粘膜投与のための投与量範囲が1度確立されると、患者が効果に対する投与量を基礎として必要によりケタミンを投与できることである。従って、投与の頻度は患者の制御下にある。しかし、各々の投与についての相対的に低い投与量は乱用の可能性を減少するだろう。

更に重要なことには、経粘膜投与のための好ましい面において、投与が1回の投与量に対する正確な制御を与え、薬物の影響が1日の全体にわたった活性及び痛みの程度の変化を相殺したものであるので、患者はケタミンの投与を制御することができる。ケタミンの経粘膜投与は、薬物投与の効果に対する投与量を提供する。

従って、本発明によれば、患者は本発明による製剤の投与の量及び頻度を制御することにより、禁断症状及び物質中毒の治療を補助するための有効な量の薬物を安全に投与することができる。中毒は主観的な状態であるので、中毒の治療のための薬物の安全な忍耐強い制御された調整は重要な利点である。患者が欲求を有効に除去するか大いに減少することができ、かつ欲求を減少するパワーが重大な心理的利点を有するので、ここでの利点は2倍である。患者に全体のプロセスをより耐えられるようにするだけでなく、ポジティブな心理的な態度は治療方式のコース及び結果を有意義に向上させる。

20

同様に、それ自身習慣性のないケタミンは物質中毒を回避するための強力な強化物である。中毒を起こしている人間による乱用を回避するために、物質中毒の解毒又は治療において補助する投与のためのケタミンは、計量して提供される投与装置、例えば投与量制限機構を含む装置において提供される。投与量間の「ロックアウト」時間をもって、あまりに頻繁な投与を回避するために、投与量制限機構はケタミンの投与量の限定されている数

30

を提供することができる。

以下に定義される多種の用語が本明細書において用いられる。

「粘膜」なる用語は、鼻粘膜、肺粘膜、口腔粘膜(舌、頬、咽頭)、直腸(座剤による)等の粘液性の膜を含む組織を意味するものとする。

全ての文法上の形態の「経粘膜投与」なる用語は、薬物の全身的な配達のための血流への粘液性の膜を通しての薬物の投与を意味するものとする。薬物配達のための経粘膜投与の利点は、注射器及び針を用いた注射を必要とせず、薬物の筋肉内投与に伴う壊死を回避でき、棒キャンディーを絶えず必要とせず、薬剤の経粘膜投与は自己投与を非常に受けやすい。

更に、本発明は特定の面において吸入器を通じての肺動脈投与を意図する。

40

「粘膜浸透エンハンサー」なる用語は、ケタミンの粘膜浸透を促進するか速度を増加させる試薬であり、胆汁酸塩、脂肪酸、界面活性剤又はアルコール等であるがこれらに限定されない。特定の態様において、浸透エンハンサーは、コール酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸、グリココール酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド又はエタノールである。また、適当な浸透エンハンサーは、グリチルレチン酸(Kowarskiの米国特許第5,112,804号明細書)及びポリソルベート-80を含み、後者は好ましくはノノキシノール-9(nonoxynol-9)、ラウレス-9(laureth-9)、ポロキサマー-124(poloxamer-124)、オクトキシノール-9(octoxynol-9)又はラウラミド-DEA(lauramide-DEA)等の非イオン界面活性剤と共に用いる(Stoltzによる欧州特許EP0242643 B1)。

50

薬物の「治療に有効な量」は、薬物の所望の活性を証明するのに十分な量である。本発明によれば、一つの態様においてケタミンの治療に有効な量は物質中毒の患者の解毒を促進する。他の態様において、治療に有効な量は物質中毒の治療を促進する量、即ち物質の中毒又は中毒作用を回避するための強化物としての量である。

「物質中毒」なる用語は、特定の習慣性物質と関連する中毒又は習慣を意味するものとする。「習慣性物質」なる用語は、中毒を引き起こすことのできる薬物又は物質を意味するものとし、麻薬、抑制剤、アンフェタミン、オピオイド鎮痛薬、コカイン、マリファナ、たばこ（特にマイルドな低酸素多幸をひきおこす喫煙とニコチンの両方を含む）及びアルコールを含むがこれらに限定されない。

ケタミンの投与が物質中毒の治療のための効果的な方式である患者は好ましくはヒトであるが、どのような動物であることもできる。従って、普通の当業者に理解されるように、本発明の方法及び装置はどのような動物へのケタミンの投与にも特に適しており、特に哺乳動物であり、猫または犬等の家畜、牛、馬、山羊、羊、豚等の家畜（これに制限されない）、野生動物（野生又は動物園にいる）、マウス、ラット、ウサギ、山羊、羊、豚、犬、猫等の実験動物を含み、即ち、獣医による使用を含むがこれらに限定されない。

本発明は、ケタミンを投与することができる付加的な治療的に有効な薬剤又は物質及びケタミンの鼻、肺、直腸、頬及び舌からの投与等の経粘膜投与への言及をもって詳細に説明されるだろう。

鼻/肺投与

本発明は、医薬組成物及び治療剤の気道、好ましくは鼻の通路への配達のために設計された多種の装置において用いるためのケタミンを含有する製剤を意図する。本発明の投与の好ましい経路は鼻吸入のためのエアゾールスプレーによるものである。好ましくは拡散剤又は分散剤と混合されたケタミンが、乾燥粉末、溶液、又は希釈剤を含む懸濁液としてエアゾール製剤で投与される。

ここで用いるように、「エアゾール」なる用語は空気中における分散相を意味するものとする。特に、エアゾールは本発明の製剤の粉碎化又は噴霧及びその空気中での懸濁を意味するものとする。本発明によれば、エアゾール製剤は鼻吸入又は肺投与のためのケタミンを含有する製剤である。

本明細書において用いられるように、「吸入器」なる用語は、例えば溶液、粉末等の中の薬物の鼻及び肺投与のための装置を意味するものとする。例えば、「吸入器」なる用語は激しい喘息発作のために抗ヒスタミン剤を投与するために用いられるような推進吸入剤、及び消炎剤の投与のために用いられるようなプラスチックスプレー瓶を意味するものとする。

本明細書において用いられるように、「分散剤」なる用語は、ケタミンのエアゾール化又はケタミンの粘膜組織における吸収、又はその両方を補助する物質を意味するものとする。特定の面において、分散剤は粘膜浸透エンハンサーであることができる。好ましくは、分散剤は薬学的に許容されるものである。本明細書において用いられるように、「薬学的に許容される」なる用語は、米国又は州政府に承認されているか、米国薬局方に記載されているか、動物、特に好ましくはヒトに用いられるとして一般的に認識されている薬物を意味するものとする。

適当な拡散剤は当業界において広く知られており、界面活性剤等を含むがこれに限定されない。例えば、液体エアゾールを形成する溶液の噴霧によって起こるケタミンの表面に起こる凝集を減少するために当業界において一般的に用いられる界面活性剤が用いられる。このような界面活性剤の非限定的な例は、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル及びアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等の界面活性剤である。用いられる界面活性剤の量は変化し、一般的には製剤の重量に対して0.001及び4%の範囲内にある。適当な界面活性剤は当業界において知られており、特定の配合、ケタミンの濃度、希釈剤（液体の製剤）、又は粉末の形態（乾燥粉末の製剤）等に依存し、所望の性質を基礎として選択される。

液体エアゾール製剤は、生理的に許容される希釈剤中にケタミン及び拡散剤を含有する。

10

20

30

40

50

本発明の乾燥粉末エアゾール製剤は、ケタミン及び拡散剤の微粉固体からなる。液体又は乾燥粉末エアゾール製剤において、製剤はエアゾール化されなければならない。即ち、鼻の通路又は肺の粘膜にエアゾール化された投与量が実際に到達することを保証するために、製剤は液体又は固体の粒子に破壊するに違いない。「エアゾール粒子」なる用語は、本明細書において鼻又は肺投与に適している液体又は固体粒子を描写するために用いられ、即ち、それらは粘膜組織に到達するだろう。配達装置の他の考慮、例えば配達装置の構成、製剤中の付加的な成分及び粒子特性は重要である。薬物の鼻又は肺への投与の面は当業界においてよく知られており、製剤の操作、エアゾール化法及び配達装置の構成は通常の当業者によるおきまりの実験を必要とする。

特定の態様において、薬物の粒子が肺胃小窩に到達することを保証するためには、マスメディアンダイナミック直径 (mass median dynamic diameter) は $5 \mu\text{m}$ 又はそれ未満であろう (Wearley, L.L., 1991, 1991, Crit. Rev. in Ther. Drug Carrier Systems 8:333)。

配達装置の構成については、当業界において知られるエアゾール化のどの形態も本発明の粒子において用いられ、液体製剤のスプレーボトル、ネブリゼーション (nebulization)、アトマイゼーション又はポンプエアゾール化、及び乾燥粉末製剤のエアゾール化が挙げられるがこれらに限定されない。

上述したように、本発明の好ましい面において、エアゾール化のための装置は投与量計量吸入器 (metered dose inhaler) である。投与量計量吸入器は、投与に依存する種々の投与量よりも投与するときに特定の投与量を提供する。上記投与量計量吸入器は液体又は乾燥粉末エアゾール製剤の何れでも用いることができる。投与量計量吸入器は当業界においてよく知られている。好ましい面において、特に薬物中毒の治療においては計量吸入器はケタミン投与量の投与の頻度を制限するためのロックアウト機構を有する。このような装置は、異なるセッティングのために外部で電子的にプログラムできるか、可変スイッチ、充電するための時間を要求する水力又は圧力システムであると考えられる。

点鼻投与においては、有用な装置は小さく、計量した投与スプレーを取り付けるための硬い瓶である。一つの態様において、計量投与量は、チャンパー内の液体が圧縮されるとき、スプレーを形成することによるエアゾール製剤をエアゾール化するために特定の寸法に切られた孔を有するチャンパーに定義された容量のケタミン溶液をくみ挙げることによって伝達される。チャンパーはケタミンを投与するために圧縮される。特定の態様において、チャンパーはピストン配置である。このような装置は市販されている。

また、孔又は穴を有するプラスチックスクイズ瓶は、スクイズされるときにスプレーを形成することによりエアゾール製剤をエアゾール化するために特定の寸法に切られる。穴は通常瓶の上部に見られ、上部はエアゾール製剤を能率的に投与するための鼻の通路に部分的に適合するように一般に細くなっている。好ましくは、点鼻吸入器は薬剤の測定された投与量の投与のために、エアゾール製剤の計量した投与量を供給するだろう。

しばしば、肺への吸入のための液体又は乾燥粉末製剤のエアゾール化は推進剤を必要とするだろう。推進剤は、当業界で通常に用いられる推進剤でよい。このような有用な推進剤の非制限的な特定の例は、トリフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノール及び 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン又はこれらの混合物等を含むクロロフルオロカーボン、ハイドロフルオロカーボン、ハイドロクロロフルオロカーボン、又は炭化水素である。

加圧計量投与量吸入器及び乾燥粉末吸入器等のエアゾール伝達システムが Newman, S. P., Aerosols and Lung, Clarke, S. W. and Davia, D. Editors, pp. 197-222 に開示されており、本発明との組み合わせにおいて用いることができる。

下記に詳述するように、更なる態様においては、本発明のエアゾール製剤はケタミンに加え、例えばベンゾジアゼピン又は麻薬性鎮痛薬等 (これらに限定されない) の他の治療的又は薬学的に活性の成分を含んでもよい。

下記に詳述するように、一般にケタミンは、エアゾールの形態で体重 1 kg 当たり約 0.01 mg ~ 体重 1 kg 当たり約 1 mg の量で患者に投与される。特定の態様において、必

10

20

30

40

50

要なものとして投与量が投与される。普通の当業者は、本発明のエアゾール製剤中のケタミンの濃度に基づいて関連する投与量のエアゾールの容量又は重量を容易に決定することができる。

液体エアゾール製剤

本発明は、痛みで苦しんでいる患者を治療するのに用いられるエアゾール製剤及び投薬形態を提供する。一般にこのような投薬形態は薬学的に許容される希釈剤中にケタミンを含有する。薬学的に許容される希釈剤は、無菌水、生理食塩水、緩衝化された生理食塩水及びデキストロース溶液等を含むがこれらに限定されない。特定の態様において、本発明において用いられる希釈剤又は本発明の医薬製剤は、生理食塩加リン酸バッファー、又は一般に pH 7.0 ~ 8.0 の緩衝化された生理食塩水、又は水である。

10

本発明の液体エアゾール製剤は、任意成分として薬学的に許容される担体、賦形剤、可溶化剤又は乳化剤、界面活性剤及び結合剤を含有してもよい。

製剤は担体を含んでもよい。担体は循環系において溶解性のある高分子であり、生理的に許容される。ここで、生理的に許容されるとは、当業界における熟練者が治療の方式としての患者への上記担体の注射が許容されることを意味する。上記担体は、好ましくはクリアランスのための許容される血漿半減期をもって循環系において相対的に安定である。このような高分子は大豆レシチン、オレイン酸、トリオレインソルビタンを含むがこれらに限定されず、トリオレインソルビタンが好ましい。

本発明の態様の製剤は、pHの維持、溶液の安定化、又は浸透圧の制御のための他の試薬を含んでもよい。上記試薬の例としては、塩化ナトリウム又は塩化カリウム等の塩、グルコース、ガラクトース又はマンノース等の炭水化物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

更に、本発明はベンゾジアゼピン又は麻薬性鎮痛薬等の他の治療的に有効な薬剤を含有する液体エアゾール製剤を意図する。

エアゾール乾燥粉末製剤

本発明のエアゾール製剤は、細粉状のケタミン及び分散剤を含有する乾燥粉末製剤として調整されることも意図する。

他の態様において、乾燥粉末製剤はケタミンを含む細粉状の乾燥粉末、拡散剤及び充填剤を含有する。本発明の製剤に関連して有用な充填剤は、装置からの粉末の分散を促進する量のラクトース、ソルビトール、スクロース又はマンニトール等の物質を含む。

30

更に、本発明は、ケタミン、及びベンゾジアゼピン又は麻薬性鎮痛薬等の他の治療的に有効な薬剤を含む乾燥粉末製剤を意図する。

座薬を通じた投与

他の特徴において、ケタミンは直腸（又は膣）挿入に適したマトリックス、即ち座薬として形成される。本発明は特定の座薬製剤に限定されない。実際に、例えば Reminton's Pharmaceutical Sciences, Physician's Desk Reference, and U. S. Pharmacopeia に記載されているように、当業界において多くの座薬製剤が知られている。

座薬を通じた投与は特定の状態、例えば習慣と慣習が座薬を好み、点鼻投与が受け入れ難いと判断されるときにおいて好ましい。

40

頬パッチを通じた投与

本発明によれば、ケタミンは頬の内部を通じて投与するための頬パッチとして製剤される。頬パッチが経粘膜投与の他の形態を構成すると理解される。頬パッチ製剤を製造するための技術は当業界において、例えば上述の Reminton's Pharmaceutical Sciences 等で知られている。

舌下及び口咽頭投与

他の態様において、ケタミンは経頬投与を含む舌下及び/又は口咽頭投与のために製剤される。例えば、ケタミンは米国特許第4,671,953号明細書に記載されたようなキャンディー、ガムベース又は薬用ドロップに配合される。他の態様において、ケタミンは舌下配置のためにカプセル又は丸薬の形態に製剤される。

舌下又は口咽頭投与は喫煙を中止する治療と関連して望ましいかもしれないことが意図さ

50

れる。伝達のための製剤が口を通してされており、ケタミンによって仲介される効果に加え、経口固着のために喫煙者又は他のたばこ使用者の欲求を満足させる。これに関してはチューイングガムが特に好ましい。

他の投与経路

上述したように、本発明はケタミンの特定の投与方法又は投与経路に限定されない。従って、医薬の必要性又は選択が指示するところで、ケタミンの直腸投与が中毒の解毒及び治療に影響を及ぼすことができる。特に、譫妄症及び暴力的な病気などの身体症状の禁断症状の厳しい場合にはケタミンの筋内又は静脈注射が好ましい。

更に、本発明はケタミンの長期徐放投薬投与、例えば経皮パッチ、浸透ポンプ、ポリマーマトリックス、又は他の薬剤の長期徐放投与のための公知の方法を意図する。

10

補助的な治療的に活性化薬物又は物質

上述したように、本発明はケタミンと、治療的に有効な量の他の薬剤、特にベンゾジアゼピン又は麻薬性鎮痛薬との調和的な投与を意図する。

ケタミンとベンゾジアゼピンの共投与は、ケタミンの高濃度投与による潜在的な不快又は幻覚作用を弱めることを示す。従って、ベンゾジアゼピンの治療的に有効な量は不快を抑制する量である。更なる態様において、患者を落ち着かせるのに有効な量のベンゾジアゼピンが投与される。

ケタミンのマイルドな不利な作用、例えば、時々「ケタミンドリーム」と呼ばれる不安及び/又は幻覚は、50 mgを越える量のケタミンの投与によって起こり、通常は100 mgを越える量のケタミンが必要である。本発明の一つの利点は、ケタミンの有効濃度が鎮痛に有効な濃度であるが、不安を起こす濃度より低いことである。しかし、特に重大なエピソードに応じて個人が定量以上に摂取することは可能である。従って、ベンゾジアゼピンの共投与は特定の環境において指示される。

20

本発明において投与されるベンゾジアゼピンは、フルラゼパム(ダルメーン)、ジアゼパム(バリウム)、及び好ましくはバーストを含むが、これらに限定されない。好ましい特徴において、本発明の経粘膜製剤はケタミン及びベンゾジアゼピンを治療に有効な量含有する。

本発明は以下の実施例を参照してより理解されるが、以下の実施例は本発明を例示するだけであり、本発明を限定するものではない。

実施例

30

以下は、約40歳の男性であるK.N.、及び約40歳の女性であるL.O.に関する報告書である。両方の患者はお互いに結婚しており、少なくとも10年間毎日1~3パック喫煙している。喫煙を中止するための通常の治療は、どれもこのカップルでは成功しなかった。他の点では、2人の患者は健康であり病歴もない。会談の後、彼らは点鼻スプレーでケタミンを投与された。K.N.は、彼の妻が火をつけたとき以外はたばこの中毒にならないと主張した。質問で、彼女は禁断症状をもって強い中毒を認めた。

巻きたばこのない短期間(1~2時間)が求められた。社会的な状況の環境下で、カップルに火のついたたばこ缶ビールが贈呈された。L.O.は、喫煙したいという強い欲望を認めた。K.N.はそのような欲求を示さなかったが、できれば喫煙したいと言った。5 mgのケタミンがL.O.に点鼻投与された。30秒以内に彼女はたばこに火をつけたくなくなった。彼女はスプレー瓶に入った残りの薬剤を与えられ、将来巻きたばこに対する欲望が現れた場合と同じ投与量(ひとふき)を服用するように言われた。

40

5日目の電話連絡による追跡検査は、いくらか怒りっぽいことを除いて問題がないことを示した。どちらの患者も、喫煙を回避することに関する極端な困難を経験せず、喫煙又はたばこ生産物、薬剤又はアルコールの使用の報告もなかった。

1週間以上及び数ヶ月の追跡検査は、カップルがたばこを吸わなかったことを示した。L.O.は、彼女が第1日目及び医師に会ったときにのみ与えられたケタミンの50投与量(5 mlに250 mgのケタミンが含まれ、1投与量は0.1 ml)を用いるように言われた。彼女には、激しい禁断症状の5日後にいくらかの喫煙したいという欲求があったが、ケタミンの服薬の点鼻投与がこの衝動を克服した。彼女は薬剤を再び服用することを求めな

50

かった。患者は、非喫煙又は禁断症状の置換、及び体重の増加しないことを報告した。今までのところ、頑痛、激しい片頭痛、慢性疲労症候群、及び他の痛みの苦勞に苦しんでいる患者を含む、多くの患者は幸運にも、上記問題を治療するためにケタミンの点鼻投与を用いている。更に、喫煙者としての治療を開始し、喫煙をやめることを欲する患者は、ケタミンの点鼻投与が喫煙したいという衝動を強く抑制することを見出した。重大な問題なしに、合計で100,000のケタミンの点鼻投与が行われた。

本発明は、本明細書に開示された特定の態様によってその範囲が限定されるものではない。実際に、本明細書に開示された態様に加えた発明の種々の変更が、先行技術の記載及び添付した図面から当業者に明らかになるであろう。そのような変更は、添付した請求の範囲内に入るはずである。

多種の出版物が本明細書で引用されたが、それらの開示はそっくりそのまま本明細書に組み込まれるものとする。

フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 小川 信夫

(74)代理人

弁理士 村社 厚夫

(74)代理人

弁理士 箱田 篤

(72)発明者 ウェグ スチュアート エル

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07417 フランクリン レイクス アイランド ウェ
イ 498

審査官 淵野 留香

(56)参考文献 特開平05-194215(JP,A)

特表平05-500058(JP,A)

国際公開第93/015737(WO,A1)

国際公開第95/022965(WO,A1)

ACTA ANAESTHESIOL.BELG., vol. 39, no. 3 sup. 2, pages 95-96

Canadian Journal of Anesthesia, 1989, Vol.36, No.2, p.186-197

Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1992, Vol.42, p.347-350

Soc. Neurosci. Abstr., 1993, Vol.19, No.1-3, p.1456, 595.5

Canadian Journal of Anesthesia, 1993, Vol.40, No.2, p.119-121

Pharmacology Biochemistry and Behavior Volume 35, Issue 4, April 1990, Pages 829-832

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/135

A61K 9/12

A61K 9/68

A61P 1/00 - 43/00

CA(STN)

JSTPlus(JDreamII)

JMEDPlus(JDreamII)

JST7580(JDreamII)