

調製法の簡便さと服用性の向上を目指した院内製剤としての  
経口ケタミン製剤の調製と評価(1)  
—寒天を用いた製剤の検討—

金内美妃,<sup>\*,a</sup> 郡 修徳,<sup>a</sup> 千本木要,<sup>b</sup> 坂井英夫,<sup>c</sup> 井関 健<sup>d</sup>

**Preparing and Evaluation of Oral Dosage Form of Ketamine Considering Simplicity  
for Preparation in Hospital and Ease for Patients to Take (1)**  
—Preparations Using Agar—

Miki KANEUCHI,<sup>\*,a</sup> Naonori KOHRI,<sup>a</sup> Kaname SENBONGI,<sup>b</sup> Hideo SAKAI,<sup>c</sup> and Ken ISEKI<sup>d</sup>  
*Hokkaido College of Pharmacy,<sup>a</sup> 7-1 Katsuraoka-cho, Otaru 047-0264, Japan, Department of Hospital Pharmacy,  
Sapporo Posts and Telecommunications Hospital,<sup>b</sup> 14-1-5-1 Kawazoe, Minami-ku, Sapporo 005-8798, Japan,  
Faculty of Medicine in Department of Medical Technology, Ohji General Hospital,<sup>c</sup> 3-4-8 Wakakusa-cho,  
Tomakomai 053-8506, Japan, and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University,<sup>d</sup>  
Nishi 6 chome, Kita 12 jo, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan*

(Received September 9, 2004; Accepted November 5, 2004)

Ketamine has been widely used in the operation as intravenous and intramuscular injections, since ketamine has dissociative anesthetic properties. When it is given in sub-anesthetic dose, ketamine is known to have an analgesic effect. The analgesic effect is observed for patients with neuropathic pain when administered not only by injection but also orally. In Japan, since ketamine is not commercially available except injection forms, patients have to take it as solution of injections for the oral medication. Since the solution of injections has extremely bitter taste, patients intensely desire the development of preparations without the bitterness. In the present study, we prepared oral gel dosage forms of ketamine using agar. It is simple to prepare this dosage form, and most pharmacists can prepare it easily in many hospitals. This gel dosage form met content uniformity requirements and the shape of that was maintained intact during the dissolution test (for 10 hours). The release rate was reduced by additions of additives such as sugar and a flavor in the gel. The reason for the reduction in release could be the suppression of ketamine diffusion depended on the micro-viscosity of solution in the gel. The ketamine contents and the release profile of the gel preparations were unchanged at the room temperature for 12-week storage. The gel preparations in this study would be useful for the oral medication of ketamine, since it is easy for patients to carry them when they go out and the intensely bitter taste could be improved by the addition of a flavor.

**Key words**—ketamine; oral preparation; analgesic; agar; release rate

緒 言

ケタミンは、解離性麻酔作用を有する全身性麻酔薬であり、呼吸抑制などの副作用が少ないことから手術時に繁用されている。一方、このケタミンは麻酔量より低用量を投与すると、神経因性疼痛に関与しているといわれる NMDA 受容体の非競合的拮抗薬として作用することから、<sup>1,2)</sup> 鎮痛効果も併せ持つ

薬剤である。<sup>3,4)</sup> そのため、非ステロイド性抗炎症薬などに抵抗する難治性疼痛を持つ患者に対し、ケタミンは保険適応外使用ではあるが、鎮痛薬として静注や筋注以外に経口投与でも用いられている。<sup>5,6)</sup> しかし日本においてケタミンの市販薬は注射液のみであるため、患者がケタミンによる在宅治療を行う場合、注射液を経口投与しなければならないが、この注射液は特有の苦味や刺激感を有するため、患者が服用を拒否する場合もある。そこで臨床現場では、注射液に単シロップや矯味剤などを添加した液剤やケタミン試薬から調製した錠剤を院内製剤として患者に投与している。<sup>6,7)</sup> しかし、液剤では苦味が十分

<sup>a</sup>北海道薬科大学臨床薬剤学分野, <sup>b</sup>札幌通信病院薬剤部, <sup>c</sup>王子総合病院医療技術部薬剤科, <sup>d</sup>北海道大学大学院薬学研究科臨床薬剤学分野  
e-mail: kaneuchi@hokuyakudai.ac.jp

に改善されず、その上携帯に不便であるなどの問題があり、また錠剤では、打錠機を持つ一部の施設でしか調製できないなどの問題がある。

そこで、上記のようなケタミンの経口投与上の問題点を解決すべく、本研究では院内製剤として特殊な設備を使用せず簡便に調製でき、患者にとっての服用性向上を目指した経口ケタミン製剤について検討した。

## 実験の部

**1. 試料** 製剤の調製には筋注用塩酸ケタミン製剤（ケタラール 50, ケタミンとして 50 mg/ml, 塩化ベンゼトニウム 0.1 mg/ml 含有, 三共エール薬品（東京））を、定量の際の検量線用には、シグマ社（St. Louis, U.S.A.）製の塩酸ケタミンをそれぞれ用いた。経口ケタミン製剤の調製には、基剤としては伊那食品工業（長野）より供与された局方粉末寒天（PS-6）を用い、添加物としては、ショ糖（日本甜菜製糖（東京））、水飴（ソントン食品工業（東京））、コーヒー味の経腸栄養剤用フレーバー（アミノレバン EN 専用フレーバー：ショ糖 98%、香料・甘味料などを 2% 含む、大塚食品（大阪））を用いた。HPLC による定量には HPLC 用試薬を、その他の検討にはすべて試薬特級品を用いた。

**2. 経口ケタミン寒天製剤の調製方法** 粉末寒天 0.41—0.52 g とケタラール注射液 5.0—20.0 ml（ケタミンとして 250—1000 mg）を混合し、液量が

13.5 ml に満たない場合は適量の精製水を加え、約 100°C で加熱・攪拌により寒天を溶解させると同時に 13.5 ml まで濃縮し、製剤 10 個分とした。この寒天溶液を約 50—60°C まで室温で冷却させたのち、容積 1.35 ml の坐剤用プラスチックコンテナ（丸石製薬（大阪））に充填し、室温で固化させた。添加物を加える場合は、寒天溶液を 4.3—11.4 ml まで濃縮後、ショ糖 2.53—8.67 g 及び水飴 1.27—4.33 g 又はコーヒーフレーバー 3.80—13.0 g を添加し、全量を 13.5 ml とした（Table 1）。固化した製剤は坐剤用プラスチックコンテナの上部開放部をテープにより封をし、ポリ塩化ビニリデン製フィルム（クレラップ®）のできる限り空気を抜いて 2 重に包み気密状態として、さらにプラスチック製の軟膏壺に入れ使用するまで冷蔵庫で保存した。

**3. 寒天製剤中のケタミンの含量均一性試験** 製剤 10 個を用いて、日局 XIV 含量均一性試験法<sup>8)</sup> に準拠し、製剤中のケタミン含量を測定した。ケタミン含量を測定する際、製剤を溶解させる必要があるが、溶解方法は、並木らのゼラチンを用いたグミ製剤中のアセトアミノフェン含量の定量方法<sup>9)</sup> に準拠した。すなわち、製剤 1 個に 80% (v/v) メタノール溶液 40 ml を加え、約 80°C で加温溶解させた。放冷後、80% メタノール溶液を加えて正確に 50 ml とし、遠心分離後（3000 rpm, 20 分）、上澄 5 ml に内部標準溶液（2 mg/ml カフェイン水溶液）を 50  $\mu$ l 添加し、ケタミン濃度を高速液体クロマト

Table 1. Formulas and 50% Releasing Time of Ketamine of Oral Dosage Forms

Compositions (w/w%)	Formula A	Formula B	Formula C	Formula D	Formula E	Formula F	Formula G	Formula H	Formula I
Ketamine hydrochloride	8.53	4.27	2.13	3.79	3.54	3.28	3.79	3.54	3.28
Benzethonium chloride	0.02	0.01	0.004	0.007	0.006	0.006	0.007	0.006	0.006
Sucrose	—	—	—	16.7	33.33	50	—	—	—
Starch syrup	—	—	—	8.3	16.67	25	—	—	—
Coffee flavor	—	—	—	—	—	—	25	50	75
Agar	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Water	88.45	92.72	94.87	68.20	43.45	18.71	68.20	43.45	18.71
Volume (ml)/1 preparation	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35
Weight (mg)/1 preparation	1350	1350	1350	1520	1600	1730	1520	1600	1730
Ketamine (mg)/1 preparation	25	50	100	50	50	50	50	50	50
$t_{50\%}$ (h) <sup>a)</sup>	0.286	0.339	0.321	0.413	0.515	0.725	0.455	0.531	0.698
(S.D.)	(0.040)	(0.013)	(0.018)	(0.014)	(0.043)	(0.031)	(0.009)	(0.003)	(0.006)

a)  $n=3-4$ .

グラフ (HPLC) (LC-10ADvp, 島津製作所) により測定した。なお, HPLC による定量は以下の条件で行った。すなわち, カラムは Mightysil RP-18GP (4.6 mm×250 mm, 5 μm) を用い, カラム温度は 40°C, 移動相はアセトニトリル:100 mM リン酸緩衝液 (pH 3.0)=20:80, 流速 1.0 ml/min で分離を行い, 波長 215 nm で検出した。

**4. 溶出試験** 溶出試験は, 日局 XIV 溶出試験法<sup>10)</sup>に準拠し, 溶出試験器 (富山産業) で回転バスケット法 (37°C) により行った。バスケットの回転数は 100 rpm とし, 試験液には 900 ml の日局 XIV 崩壊試験法第 1 液及び第 2 液を用いた。経時的に試験液 5 ml を採取し, 同量のケタミン又は添加物を含まない試験液を戻し, 液量を一定に保った。採取した試験液中の薬物濃度は, 試験液に内部標準溶液 (2 mg/ml カフェイン水溶液) を 50 μl 添加後, HPLC により測定した。HPLC の条件は 3. 含量均一性試験の項に示した通りである。

分割した製剤の溶出試験については, Fig. 1 に示すようにそれぞれ 2 分割, 8 分割, 28 分割, 32 分割した製剤を回転バスケットに入れ, 上記と同様の条件下で溶出試験を行った。

**5. 寒天製剤からのケタミンの放出性に及ぼす添加物の影響**

**5-1. Peppas の式を用いた溶出プロファイルの特徴づけ** 寒天製剤からのケタミンの放出性に及ぼす添加剤の影響について, 以下の Peppas の式<sup>11,12)</sup>を用いて検討した。

$$F = k \times t^n$$

ここで,  $F$  は時間  $t$  における薬物の放出率 (%),  $k$  は相対的な放出性を表す定数 (%・h<sup>-n</sup>),  $n$  は放出プロファイルの形状や薬物の分布状態などを表す定数である。

各濃度の糖やコーヒーフレーバーを添加した寒天製剤からのケタミンの 60 分までの溶出率を, 非線形最小二乗法プログラム<sup>13)</sup>を用いて Peppas の式にあてはめ, 定数  $k$  及び  $n$  の値を得ることで溶出プロファイルの特徴づけを行った。

**5-2. 寒天製剤からの添加物の溶出挙動** 寒天製剤からのケタミンの放出性に及ぼす添加物の影響を検討するためには, 溶出試験中の添加物の溶出挙動を把握する必要があると考え, 寒天製剤からの添加物の溶出試験を行った。この際, 今回の検討で製剤の調製に用いた添加物 (糖又はコーヒーフレーバー) の主要な成分がショ糖であり, 複数成分の混在による濃度測定 of 複雑さを回避するため, ショ糖を単独で添加した寒天製剤を調製し, 検討に用いた。溶出試験の条件は, 4. 溶出試験の項と同様に行った。ただし, 試験液としては日局 XIV 崩壊試験法第 1 液を用いた。経時的に採取した試料中のショ糖の濃度を, システイン-カルバゾール-硫酸法<sup>14)</sup>により測定し, ショ糖の溶出率を求めた。

**5-3. ケタミンの膜透過実験** 平衡型透析セル (サンプラテック, 容積 3 ml) にヴィスキングシート (サンプラテック, セルロース透析膜) を挟み, ドナー側にケタミンのショ糖溶液を, アクセプター

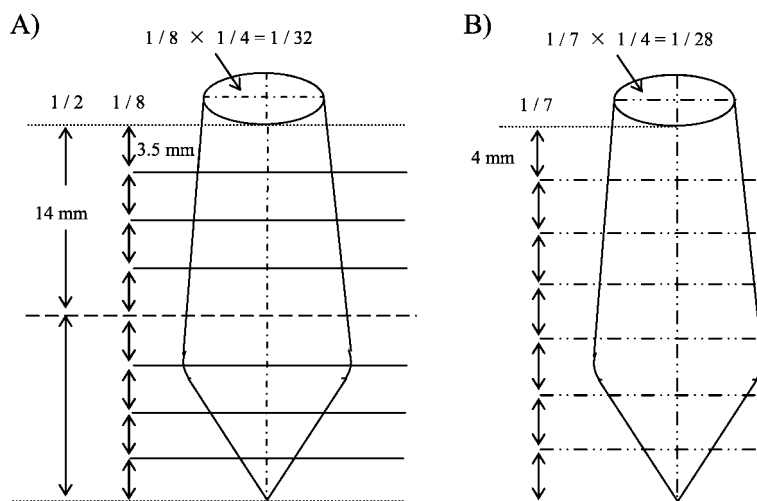


Fig. 1. Method of Dividing Ketamine Agar-Gel

----- (A): 2 pieces divided, -----, — (A): 8 pieces divided, ----- (B): 28 pieces divided, -----, — (A): 32 pieces divided.

側にシヨ糖溶液又は水を各 3 ml ずつ添加し、アクセプター側に拡散するケタミン量を経時的に測定して、膜透過率を算出した。ケタミン溶液の濃度は 1 mg/ml、シヨ糖溶液の濃度は、25%、50%、75%の3種類とし、アクセプター側にシヨ糖溶液を添加する場合は、ドナー側と同じシヨ糖濃度とした。

**5-4. シヨ糖溶液の粘度測定** 膜透過実験に用いた各濃度のシヨ糖溶液の粘度は B 型粘度計（東京計器製造所）により測定した。

**6. 寒天製剤中のケタミンの安定性試験** 安定性試験においては、2. 経口ケタミン寒天製剤の調製方法で示した保存方法により室温又は冷蔵庫で 12 週間保存した。試験中の製剤は 1, 4, 8, 12 週間後に取り出し、製剤重量と製剤中のケタミン含量の測定及び溶出試験を行った。ケタミン含量の測定及び溶出試験の方法は前述の通りである。

## 結果及び考察

**1. 経口ケタミン寒天製剤の調製** ケタミン注射液から固形の製剤を調製するため、寒天を基剤として用いた。添加する寒天の濃度は、予備検討の結果、坐剤用コンテナからの取り出しに耐え得る強度を持つ製剤となるように製剤重量の 3% とした。

シヨ糖と水飴を組み合わせて添加した糖添加製剤、又はコーヒーフレーバー添加製剤は、添加物濃度として 25%、50%、75% の 3 種のものを調製した。これら添加物のうち、フレーバーについては那らの検討でコーヒーフレーバーがメシル酸カモスタットの苦味を抑制したこと<sup>15)</sup> 及び予備的な官能試験の結果、コーヒーフレーバーがケタミンの苦味抑制に効果的である傾向が認められたことから、コーヒー味のフレーバーを選択した。糖及びコーヒーフレーバーを添加物として加えることにより、調製過程における寒天溶液の粘性は、添加物無添加の寒天溶液に比べ高く、また固化後の製剤の固さも添加物の含有量とともに増加した。各製剤の組成は Table 1 に示す。添加物無添加、及び糖若しくはコーヒーフレーバーを各 50% 添加し、一製剤中にケタミンとして 50 mg 含有するよう調製した製剤のケタミン含量は、それぞれ  $52.0 \pm 1.78$  mg,  $52.3 \pm 1.49$  mg,  $51.4 \pm 3.16$  mg であり、いずれも含量均一性試験の規定に適合していた。添加物無添加の製剤とコーヒーフレーバーを 50% 添加した製剤の外観をそれ

ぞれ Fig. 2 及び Fig. 3 に示す。なお、今回調製した製剤には甘味料が添加されているが、製剤の熱量は、最も多い場合でも 1 製剤当たり 5.2 kcal であり、熱量の摂取に制限のある患者においても、熱量の面で特に問題とはならないと考えられる。

**2. 各種寒天製剤からのケタミンの溶出挙動** 経口投与後の速やかなケタミンの溶出を想定し、まず第 1 液を用いて溶出試験を実施した。検討したすべての寒天製剤は試験終了時まで崩壊せず、寒天中のマトリックスに分散されたケタミンはマトリックス中を拡散して溶媒中に放出されるものと考えられた。また、各寒天製剤からのケタミンの放出挙動は再現性が高く、製剤間のばらつきは少なかった。

添加物を添加せず、寒天とケタラール注射液を用いて調製した製剤からのケタミンの溶出挙動を Fig. 4 に示す。一製剤中にケタミンとして 25 mg, 50 mg, 100 mg 含有する 3 種類の製剤について比較した結果、ケタミンは、どの含有量の寒天製剤からも

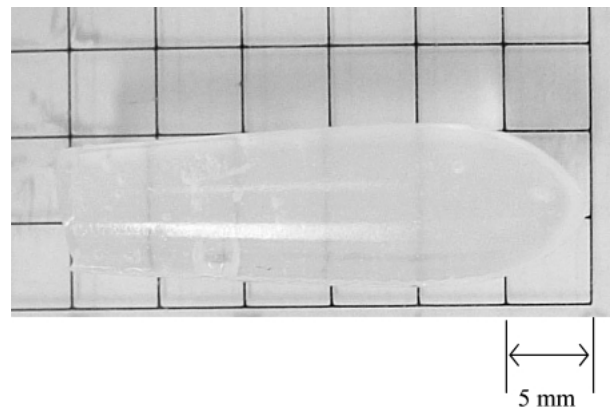


Fig. 2. Photograph of Ketamine Agar-Gel

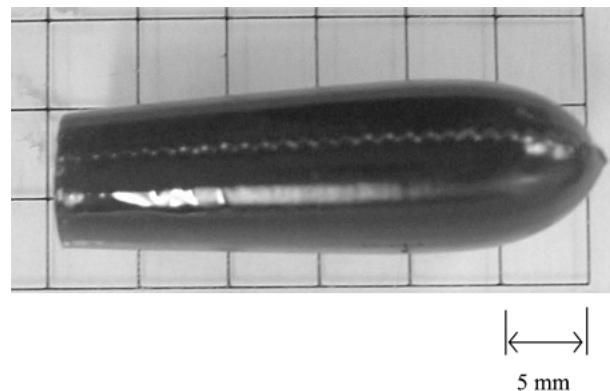


Fig. 3. Photograph of Ketamine Agar-Gel Containing 50% Coffee Flavor

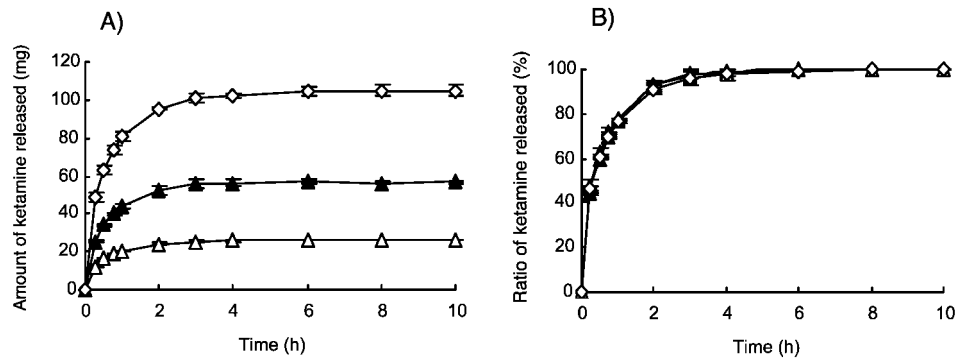


Fig. 4. Release Profiles of Ketamine from Agar-Gel

Amount of ketamine released (A), Ratio of ketamine released (B).  $\Delta$ : Formula A,  $\blacktriangle$ : Formula B,  $\diamond$ : Formula C. Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

約4時間でほぼ100%放出され、放出量はそのケタミン含有量に依存するが (Fig. 4(A)), 放出率で示した場合にはケタミン含有量に依存せず、同一の放出プロファイルを示すことが明らかとなった (Fig. 4(B)). ケタミンを50 mg含有し、添加物として糖又はコーヒーフレーバーを添加した寒天製剤からのケタミンの溶出挙動を Fig. 5 及び Fig. 6 に示す。製剤に糖又はコーヒーフレーバーを添加すると、ケタミンの放出速度は、添加物の含有量に依存して低下した。また、50%放出時間 ( $t_{50\%}$ ) で比較した場合、製剤中の添加物濃度に依存して  $t_{50\%}$  の有意な遅延が見られた (Table 1).

今回調製した寒天製剤からケタミンがすべて放出するには4時間程度かかるため、経口投与した場合、胃内ではすべてケタミンが放出されないと考えられる。そこで、この寒天製剤が十二指腸へ移行したあとの放出プロファイルについても評価するため、コーヒーフレーバー50%添加寒天製剤について第2液中において溶出試験を行った。その結果、第2液中での製剤の崩壊は観察されず、放出プロファイルも第1液におけるものとほぼ同様であったことから、本製剤の溶出挙動はpH非依存的であることが示唆された (Fig. 7).

今回調製した寒天製剤からのケタミン放出性に対する咀嚼の影響について検討した。コーヒーフレーバー50%添加寒天製剤の分割による放出速度の変化を Fig. 8 に示す。その結果、分割数の増加に伴いケタミン放出速度の上昇が認められ (Fig. 8), 製剤を患者に投与する際には、咀嚼によるケタミン放出性の変化を考慮する必要性が示唆された。この変化には分割による表面積の増大と拡散距離の短縮

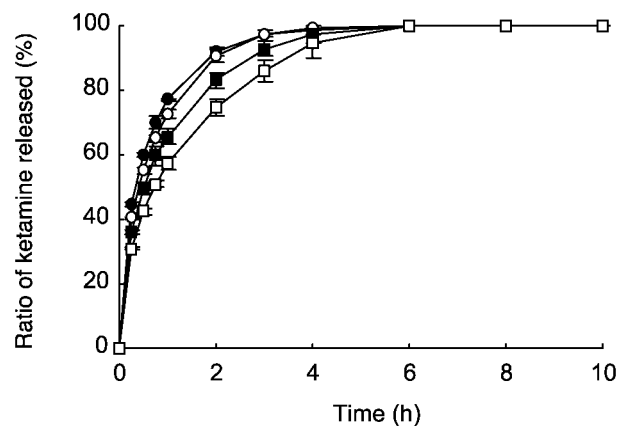


Fig. 5. Release Profiles of Ketamine from Agar-Gel Containing Sucrose and Starch Syrup

$\bullet$ : Formula B,  $\circ$ : Formula D,  $\blacksquare$ : Formula E,  $\square$ : Formula F. Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

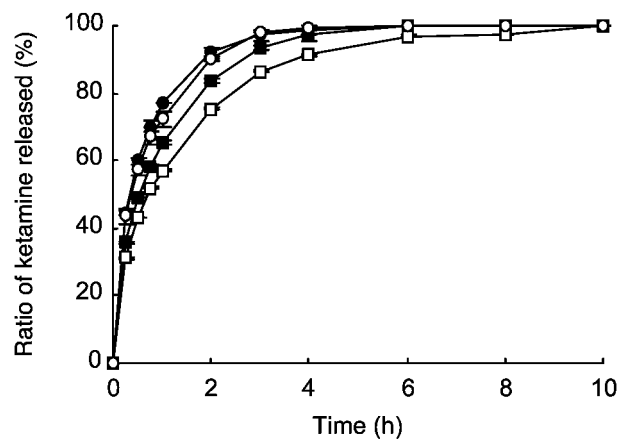


Fig. 6. Release Profiles of Ketamine from Agar-Gel Containing Coffee Flavor in JP XIV 1st Fluid

$\bullet$ : Formula B,  $\circ$ : Formula G,  $\blacksquare$ : Formula H,  $\square$ : Formula I. Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

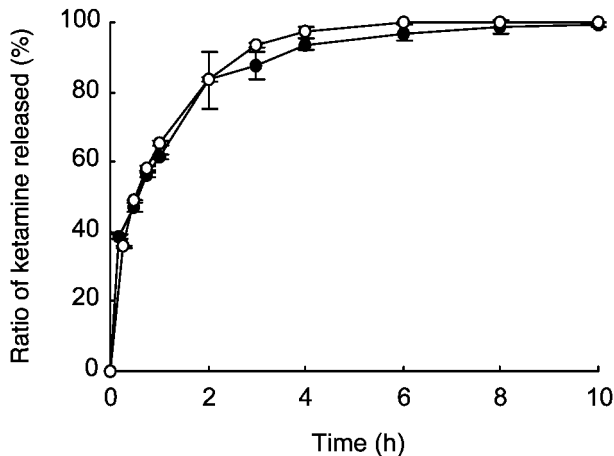


Fig. 7. Release Profiles of Ketamine from Agar-Gel Containing 50% Coffee Flavor in JP XIV 1st (○) and 2nd (●) Fluids

Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

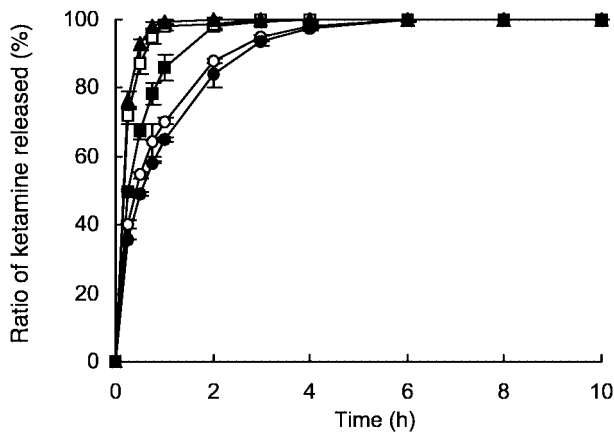


Fig. 8. Effect of Division of Agar-Gel Containing 50% Coffee Flavor on the Dissolution Profiles of Ketamine

●: non-divided, ○: 2-divided, ■: 8-divided, □: 28-divided, ▲: 32-divided. Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

が寄与していると考えられる。

### 3. 寒天製剤からのケタミンの放出性に及ぼす添加物の効果について

**3-1. Peppas の式を用いた放出プロファイルの特徴づけ** 寒天製剤からのケタミンの放出プロファイルの特徴づけるため、Peppas の式を用いて解析を行った。Peppas の式中の  $k$  値は、薬物の放出性増大とともに大きくなるパラメータであり、 $n$  値は放出の持続性に関係するパラメータである。すなわち、放出時間の経過に伴う放出速度の低下が小さい放出プロファイルの場合、 $n$  は大きい値をとり、例えば、0 次放出の場合は  $n=1$  となる。また、製

Table 2. Values of the Parameters of  $k$  and  $n$  in the Peppas Equation

Concentration of additives (%)	Values of the parameters		
	$k$ ( $\% \cdot h^{-n}$ ) $\pm$ S.D.	$n \pm$ S.D.	
Sucrose and starch syrup	0	$77.94 \pm 0.791$	$0.398 \pm 0.013$
	25	$73.19 \pm 0.499$	$0.423 \pm 0.009$
	50	$66.67 \pm 0.894$	$0.439 \pm 0.017$
	75	$57.70 \pm 0.273$	$0.451 \pm 0.006$
Coffee flavor	25	$69.06 \pm 0.231$	$0.407 \pm 0.004$
	50	$65.55 \pm 0.441$	$0.435 \pm 0.009$
	75	$58.07 \pm 0.805$	$0.443 \pm 0.018$

Each value is the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3-4$ ).

剤中の薬物残存量の減少により放出速度が低下する放出プロファイルでは、 $n$  は 0.5 やそれ以下の値を示す。糖やコーヒーフレーバーを含む製剤からのケタミンの初期 (0—60 分) の放出について、非線形最小二乗法プログラムを用い、Peppas の式に当てはめて、得られた  $k$  値と  $n$  値を Table 2 に、またこれらの値の関係を Fig. 9 に示す。添加物無添加の寒天製剤では、 $k$  値が 77.9,  $n$  値が 0.398 であるのに対して、糖やコーヒーフレーバーを添加した場合には、それらの添加濃度の上昇に伴い、 $k$  値は有意に低下し (糖:  $p=0.0098$ ,  $R^2=0.981$ , フレーバー:  $p=0.0119$ ,  $R^2=0.976$ ),  $n$  値は有意に増加することが明らかとなった (糖:  $p=0.0135$ ,  $R^2=0.973$ , フレーバー:  $p=0.0273$ ,  $R^2=0.946$ )。糖及びコーヒーフレーバーの添加濃度の増加による  $k$  値の減少は、これら添加物がケタミンの放出速度を減少させる作用を有するためと考えられる。また、添加物により  $n$  値が大きくなったことから、添加物により放出プロファイルが変化して、ケタミンの放出性がより持続的になることが示された。

**3-2. 寒天製剤からのショ糖の放出挙動** 上述の添加物濃度の増大に伴う  $n$  値の増加と放出プロファイルの変化には、製剤からの添加物の溶出が関係していると考え、製剤からの添加物の放出挙動について検討した。評価を単純化するため、用いた添加物の主要成分であるショ糖を 25%, 50% 及び 75% 加えた寒天製剤を別に調製し、それらからのショ糖の放出挙動を評価した (Fig. 10)。ショ糖の放出率はその添加濃度に関わらず 60 分で約 60—70% であり、添加物としてのショ糖は速やかに溶出液中に

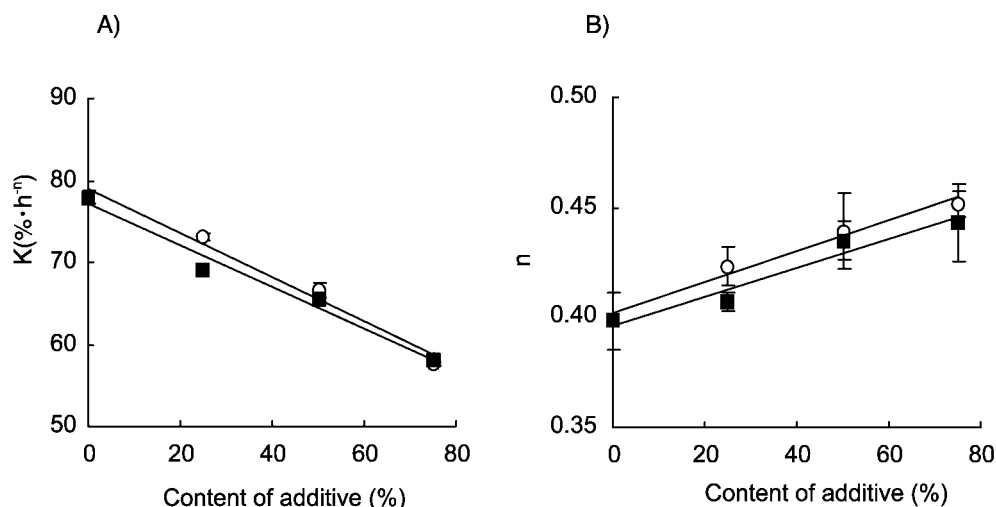


Fig. 9. Relationship between  $k$  (A) or  $n$  (B) and Content of Additives in Agar-Gel

○: Sucrose and starch syrup, ■: Coffee flavor. Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

(A) ○:  $k = -0.27\text{Conc.} + 78.96$ ,  $p=0.0098$ ,  $R^2=0.981$ , ■:  $k = -0.25\text{Conc.} + 77.12$ ,  $p=0.0119$ ,  $R^2=0.976$ .

(B) ○:  $k = 0.0007\text{Conc.} + 0.4017$ ,  $p=0.0135$ ,  $R^2=0.973$ , ■:  $k = 0.0007\text{Conc.} + 0.3964$ ,  $p=0.0273$ ,  $R^2=0.946$ .

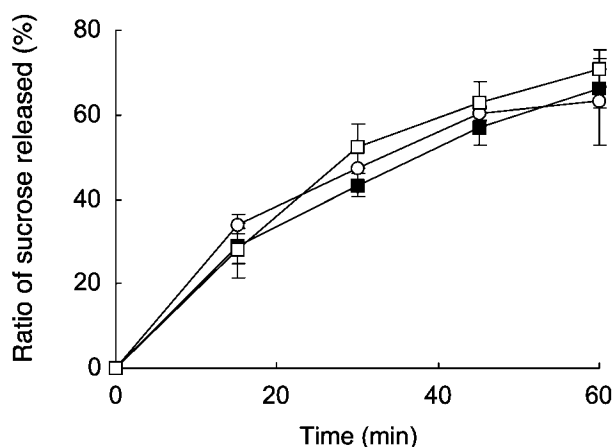


Fig. 10. Release Profiles of Sucrose from Agar-Gel Containing Sucrose

Sucrose content in preparations; ○: 25%, ■: 50%, □: 75%. Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

放出されることが示された。3-1.の結果から、製剤中のショ糖の存在はケタミンの放出速度を低下させると推察されるが、ショ糖の放出により、その効果は時間とともに急激に減少すると考えられる。したがって、添加物を添加した製剤において、ケタミン残存量が時間とともに減少しても放出速度が低下しにくいため、 $n$ 値が大きく、より持続的な放出プロファイルが得られたと考えられる。

**3-3. 浸透圧や粘度がケタミンの溶出性に与える影響** 3-1.及び3-2.の結果から、添加物はケタミンの放出速度を低下させるが、その効果は添加物

の放出により経時的に減少すると考えると、各製剤からの放出プロファイルの違いを矛盾なく説明可能と思われる。しかし、添加物の存在により、なぜケタミンの放出速度が低下するのかについては不明である。ケタミンの初期の溶出速度が添加物により低下する理由としては、製剤中溶液の粘度増加による薬物拡散性の低下と製剤中の高い浸透圧による外部からの水の侵入が考えられる。

まず、製剤中の連続相である溶液部分の粘度がケタミンの拡散性に与える影響について検討した。セルロース透析膜を挟んだ平衡型拡散セルのドナー側にケタミンのショ糖溶液を、アクセプター側に同濃度のショ糖溶液を入れ、アクセプター側に拡散するケタミンの量を測定した。その結果、ケタミンの膜透過速度はショ糖溶液の濃度の増加に伴い著しく低下した (Fig. 11)。また、これらショ糖溶液の粘度はその濃度に依存して増加することが示された (Table 3)。この結果から、添加物の添加により寒天製剤内の溶液の微視的な粘度の増大によりケタミンの拡散が抑制され、このことが製剤からのケタミン放出性低下の要因となっている可能性が強く示唆された。

次に、浸透圧勾配による水の移動の影響を検討するため、同じセルロース透析膜を挟んだ平衡型透析セルのドナー側にケタミンのショ糖溶液を、アクセプター側に水を入れ、アクセプター側に拡散するケタミンの量を測定した。もし添加物による製剤中の

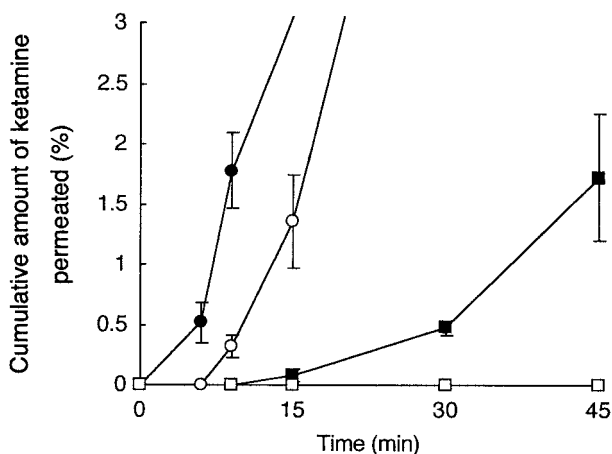


Fig. 11. Effect of Sucrose on the Cumulative Amount of Ketamine Permeated through Visking Membrane

Sucrose content in test solution applied into donor and acceptor compartments; ●: 0%, ○: 25%, ■: 50%, □: 75%. Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

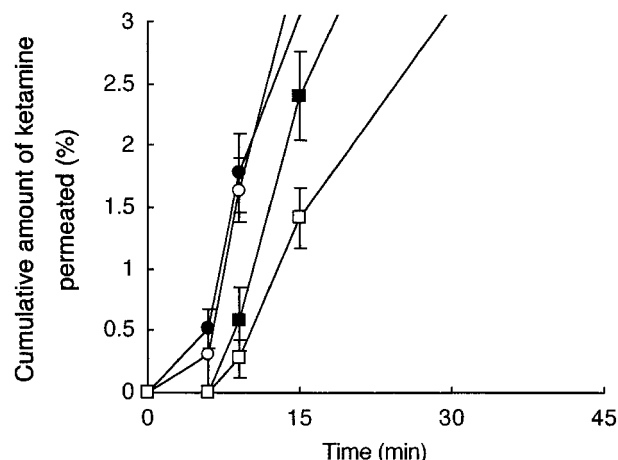


Fig. 12. Effect of Osmotic Pressure on the Cumulative Amount of Ketamine Permeated through Visking Membrane

Sucrose content in test solution applied into donor compartment; ●: 0%, ○: 25%, ■: 50%, □: 75%. Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

Table 3. Viscosity of Sucrose Solutions

Concentration of sucrose (%)	Viscosity (cp)*
0	2.7 $\pm$ 0.34
25	4.4 $\pm$ 0.13
50	8.3 $\pm$ 0.14
75	27.6 $\pm$ 0.10

\* Each value is the mean  $\pm$  S.D. ( $n=4$ ).

浸透圧の増加のため、製剤内部への水の流入が起こり、そのことがケタミンの放出性を低下させているならば、ケタミンの膜透過速度は、ドナー側のショ糖濃度に依存して低下すると考えられる。しかし、Fig. 12 に示すようにショ糖の添加によるケタミンの膜透過速度の低下はこの系では見られなかった。したがって、製剤中の高浸透圧に起因する水の流入が、寒天製剤からのケタミンの放出性に影響を与えている可能性は低いと考えられた。

以上の結果より、製剤からのケタミン放出性に及ぼす糖及びコーヒーフレーバーの影響は以下のように考察できる。すなわち、添加物を高濃度含む製剤では、添加物による製剤中の微視的粘度増加により薬物の拡散が抑制されるため、初期の薬物の放出速度が低く抑えられる。しかし、時間経過により、製剤中の添加物は速やかに溶出液へ放出され、薬物の拡散性は徐々に増大し、添加物無添加の状態に近づいていくと考えられる。このことが、Peppas の式で解析した際に添加物の濃度に依存して  $k$  が小さ

く、 $n$  が大きくなる理由であると考えられる。

**4. 経口ケタミン寒天製剤の安定性試験** 本研究で使用した添加物のうち、糖に比べてコーヒーフレーバーは予備検討で苦味の改善が見られたことや、香りがあり服用性を向上できる可能性があることから、コーヒーフレーバーを添加した寒天製剤についてケタミンの安定性試験を実施した。なお、フレーバーの添加濃度については、コーヒーフレーバーはその約 98% がショ糖であり、カビの繁殖を抑制する意味では糖濃度が高い方が望ましい。しかし、75% 添加製剤では調製時の寒天溶液の粘性が非常に高いため、坐剤用コンテナへの分注にも時間がかかり、さらに寒天は糖などを高濃度で添加することにより凝固点上昇する性質があるため<sup>16)</sup> 調製中に溶液が固化してしまう場合もあった。これらのことから本研究では、フレーバー添加濃度は 50% とした。また、予備検討から、保存の際、坐剤用コンテナの上部開放部をテープで封をしただけでは、製剤中の水分蒸発が著しかったため、坐剤用コンテナをポリ塩化ビニリデン製フィルムで 2 重に包み、気密状態とし、さらに軟膏壺中に保存することとした。

検討の結果、室温保存、冷蔵庫内保存ともに 12 週間後においてもケタミン含量 (Fig. 13(A)) 及び製剤重量 (Fig. 13(B)) に変化は認められず、外観変化、結晶の析出なども認められなかった。さらに、12 週間保存後の製剤における  $t_{50\%}$  (h) は、室温保



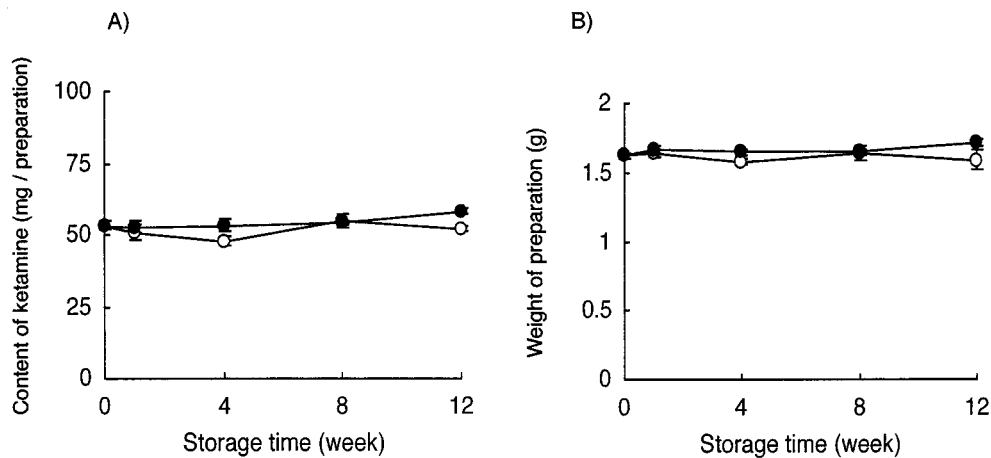


Fig. 13. Content of Ketamine in Agar-Gel (A) and Weight of Agar-Gel (B) Containing 50% Coffee Flavor for 12-Week Storage Conditions of storage; ○: at room temperature, ●: in refrigerator. Data are the mean  $\pm$  S.D. ( $n=3$ ).

存, 冷蔵庫内保存においてそれぞれ  $0.572 \pm 0.053$ ,  $0.542 \pm 0.037$  であり, 放出プロファイルにも変化は認められなかった。

本検討で用いた寒天製剤は, 原料であるケタラール中に保存剤として塩化ベンゼトニウムを含んでいるが, 水分及び糖を含有するため, 微生物による汚染の可能性が否定できない。したがって, 今後は微生物試験を行う必要がある。

## 結 論

今回われわれは, どの施設でも簡単に入手できる寒天とケタミン注射液を用いて, 院内で調製する上で特殊な設備や技術を必要としない経口ケタミン寒天製剤の調製について検討し, さらに調製した製剤からのケタミンの放出性や製剤の安定性などを評価した。この製剤は, 味を改善するための糖やフレーバーの添加が可能であり, また各製剤は含量均一性試験に適合した。さらに, これらの添加物を加えることにより, 製剤からのケタミンの初期の放出速度が低下することが明らかとなった。この放出性の低下は, 添加物による製剤中の微視的粘度の上昇が原因であると示唆された。また適切な添加物の選択により院内での調製が容易で, 水分の蒸発を防いだ状態で保存することで, 12週間に渡りケタミンの含量や放出性に变化の認められない製剤であることが示された。院内製剤としてのこの安定性は, 通院間隔などを考慮しても十分であると考えられる。一方, 実際に患者に投与するためには, 今後, 製剤の微生物試験を行い, 総合的に安定性を評価しなければ

ならない。

この経口ケタミン寒天製剤は, 添加物により苦みの軽減が期待でき, かつゲル状の固形であるため患者が服用し易く, 携帯にも便利な製剤であると思われる。今後は, 患者の在宅時における製剤の保存方法などに検討を加えるとともに, 苦味の評価など患者のQOLへの寄与について評価を重ね, この製剤の有用性をさらに明らかにしたうえで患者に投与する必要がある。さらに, この製剤からケタミンが完全に放出されるまでには約4時間必要であることから, 注射液をそのまま経口投与した場合とはケタミンの血中濃度推移が異なることが予想されるため, 体内動態についての検討が課題となる。

## REFERENCES

- 1) Anis N. A., Berry S. C., Burton N. R., Lodge D., *Br. J. Pharmacol.*, **79**, 565-575 (1983).
- 2) Eide P. K., Jørum E., Stubhaug A., Bremnes J., Breivik H., *Pain*, **58**, 347-354 (1994).
- 3) Clements J. A., Nimmo W. S., *Br. J. Anaesth.*, **53**, 27-30 (1981).
- 4) Nikolajsen L., Hansen C. L., Nielsen J., Keller J., Arendt-Nielsen L., Jensen T. S., *Pain*, **67**, 69-77 (1996).
- 5) Grant I. S., Nimmo W. S., Clements J. A., *Br. J. Anaesth.*, **53**, 805-810 (1981).
- 6) Hiraishi T., Abe Y., Ashizawa N., Yanagihara Y., Ohtani M., Matsumoto M., Kariya S., Uchino K., Hanaoka K., *Mansei-Toutsuu*, **17**, 110-114 (1998).
- 7) Yanagihara Y., Ohtani M., Matsumoto M.,

- Kariya S., Uchino K., Hiraishi T., Ashizawa N., Aoyama T., Yamamura Y., Iga T., *Yakugaku Zasshi*, **119**, 980–987 (1999).
- 8) Society of Japanese Pharmacopoeia ed., “The Japanese Pharmacopoeia Fourteen Edition,” Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 2001, p. 26.
- 9) Namiki N., Takagi N., Yuasa H., Kanaya Y., *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, **57**, 86–94 (1997).
- 10) Society of Japanese Pharmacopoeia ed., “The Japanese Pharmacopoeia Fourteen Edition,” Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 2001, pp. 101–104.
- 11) Peppas N. A., *Pharm. Acta Helv.*, **60**, 110–111 (1985).
- 12) Ritger P. L., Peppas N. A., *J. Control Release*, **5**, 23–26 (1987).
- 13) Yamaoka K., Tanigawara Y., Uno T., *J. Pharmacobiodyn.*, **4**, 879–885 (1981).
- 14) Dische Z., Borenfreund E., *J. Biol. Chem.*, **192**, 583 (1951).
- 15) Kohri N., Ozawa T., Takasaki M., Eguchi H., Mino K., Numa J., Abe M., *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.*, **61**, 34–45 (2001).
- 16) “Kanten no Chishiki Vol. 4,” ed. by Ina Food Industry Co., Ltd., Nagano, Japan, 1989, p. 9.