●製品 & 技術

Multiple Unit 型経口モルヒネ徐放剤「パシーフカプセル」の製剤設計

秋山洋子・福田誠人*

武田薬品工業株式会社 製薬本部 製剤技術研究所 〒532-8686 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17-85

Once-daily Oral Morphine Controlled-Release Capsule (Pacif)

Yohko Akiyama and Makoto Fukuta*

Pharmaceutical Technology Research & Development Laboratories/Pharmaceutical Production
Division/Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

Takeda Pharmaceutical Company Ltd. launched multiple unit type, once-daily oral morphine controlled-release capsules, Pacif, April 12, 2006. Pacif, a capsule filled with fast-release granules, and slow-release granules coated with swelling polymer (cross-linked polyacrylic acid polymer) incorporation layer (SPILA) system, in the ratio of 2:8. Pacif gives the morphine plasma profile, with 1st peak at 0.9h and 2nd peak at 8.4h whose height are almost the same, and with long elimination $t_{1/2}$. As a result, analgesic effect of Pacif starts quickly and lasts for all day long (more than 24 hours). In addition, Pacif is a small-sized capsule, #5, #4 or #2 (30mg, 60mg or 120mg) for easy taking.

Key words : morphine / oral controlled-release / multiple unit / swelling polymer / polyacrylic acid polymer

1. 背景

近年緩和医療の重要性が認識され、がん性疼痛緩和にQOLの観点からモルヒネを始めとする強オピオイド徐放性製剤が多く使用されるが、作用が長い反面、効果発現までに時間がかかるという欠点があった。徐放性麻薬製剤には、突発的な痛みに対するレスキュー用として速放性製剤が常に処方されていることから、服用後直ちに鎮痛効果があり、1日中持続する製剤は有用であると考え2006年4月に1日1回投与型経口モルヒネ徐放剤「パシーフカプセル」を発売した。

開発に当たってまず長時間の血漿中濃度持続が可能なシステムとしてエチルセルロース等の水不溶性ポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性ポリマー及びpH依存性膨潤ポリマー（カルボキシビニルポリ

マー、CP）からなる放出制御膜（Swelling polymer incorporation layer (SPILA) system）を被覆した膜透過制御システムを構築した（Fig. 1）¹⁾。CPとは架橋型アクリル酸重合体である。

(1) pH依存性放出制御膜システムSPILAによる徐放化に加えて以下をパシーフの製剤コンセプトとした²⁾。即ち(2)胃排出を含めた消化管移動がall or noneで起こるため吸収バラツキが大きいSingle Unit typeの錠剤ではなく、消化管内での移動が平均化され血漿中濃度の変動が少ないMultiple Unit typeの顆粒（約600 μm ）とすること、(3)鎮痛効果の速やかな発現と持続のために、徐放性粒に加えて速放性粒を適当な割合で配合し、カプセルに充填した複合製剤とすること及び(4)服用し易い小型製剤とするために、押し出しマルメ法により核顆粒に高濃度に塩酸モルヒネを含有させることとした。

2. 放出制御システムの構築

【1】生体環境にあわせた放出制御システム：速放

Fig. 1 Schematic description of swelling polymer incorporation layer (SPILA) system and Pacif capsule.

性製剤は、胃で薬物が放出され主として小腸上部から速やかに吸収される。一方徐放性製剤は、胃から大腸にわたる広範で異なる消化管環境で薬剤が放出され各部位で吸収されるが、全ての薬物が放出される前に体外に排泄されてしまうことが多く、バイオアベイラビリティ (BA) 低下の原因となる。消化管内 pH は胃は酸性、消化管下部特に大腸では中性に近づくが、この部位はまた水分が非常に少なく薬剤の放出には極めて不利である。生体環境を考慮すると、経口徐放性製剤には一定速度放出より消化管環境に適応し薬剤を放出する製剤、即ち消化管下部で放出が加速するシステムが求められる。

【2】pH 依存性膨潤ポリマーによる放出制御：速崩壊性の核粒に水溶性ポリマーを被覆した速放性粒は、環境の pH によらず速やかに薬物を放出する。速放性粒に更に水不溶性ポリマー、水溶性ポリマー及び CP からなる SPILA を被覆した徐放性粒は、液と接触すると SPILA 中の水溶性ポリマーは溶解し、CP は膨潤して薬物拡散のための通路を形成する。CP が非解離の酸性条件よりも、解離する中性条件で容易に水和し膨潤性が大となるため、通路は酸性で狭く、ゲル容積が大きくなる中性で押し広げられ、胃よりも消化管下部で薬物放出速度が加速される。

3. SPILA を適用した徐放性粒による血漿中モルヒネ濃度及び鎮痛効果の持続

塩酸モルヒネに SPILA を適用した徐放性粒 160 mg/kg をラットに 1 日 1 回投与し、水溶液 40 mg/kg

Fig. 2 Plasma morphine levels ($\square$, $\blacksquare$) and analgesic effects ($\circ$, $\bullet$) after administration of aqueous morphine HCl solutions, 4-times-a-day (open symbols) and slow-release granules coated with SPILA, once-daily (closed symbols), to rats.

を 1 日 4 回投与後の血漿中モルヒネ濃度及び Tail-Flick 法による鎮痛効果の時間推移と比較した (Fig. 2). 鎮痛効果推移は各々の投与形態の血漿中モルヒネ濃度推移を反映したものであった。徐放性粒の鎮痛効果はグラフの 24 時間までの曲線下面積 Area under the response curve, AURC (1701.1% Analgesia $\cdot$ h) で表す時、水溶液 (1603.4% Analgesia $\cdot$ h) と同程度であり、両投与形態による吸収 (血漿中モルヒネ濃度の曲線下面積 (AUC)) も同程度 (徐放性粒: 8.88 ng $\cdot$ h/mL, 水溶液: 10.1 ng $\cdot$ h/mL) であった。この結果より本システムが、血漿中濃度及び鎮痛効果を長時間持続させることが示唆された³⁾。

4. 製剤設計：放出速度及び配合比の設定

1 日 1 回投与製剤の徐放部として最適な放出速度を設定するために、3 種の異なる放出速度 (Fig. 3: pH 1.2 で遅く pH 6.8 で速い pH 依存性放出) の徐放性粒 (60 mg) と、速放性粒 (10 mg) (Fig. 3) を健康成人に投与した。血漿中モルヒネ濃度は in vitro 放出速度 (F>M>S) に対応した徐放性の濃度推移 (最高血漿中濃度到達時間 T_{max} の延長, 最高血漿中濃度 C_{max} の低

Fig. 3 Dissolution profiles of fast-release granules, FRG (without symbol) (in water) and 3 kinds of slow-release granules, SRG-F (○, ●), M (□, ■) and S (△, ▲) (in JP 1st (open symbol) and 2nd (closed symbol) fluids), paddle method, 100 rpm. (mean $\pm$ SD).

Fig. 4 Plasma morphine levels after administration of fast-release granules, FRG (◆) at 10mg as morphine HCl and 3 kinds of slow-release granules, SRG-F (○), M (□) and S (△) at 60mg as morphine HCl to fasted healthy volunteers (mean $\pm$ SD).

下)を示した (Fig. 4). 本システムでは放出が遅くても AUC が低下しなかったことから, SRG-M と SRG-S の中間の速度を選択し, コンボリューション法により予測されるこの徐放性粒投与後の血漿中濃度と速放性粒投与後の血漿中濃度実測値より複合製剤投与後の血漿中濃度を予測した. 投与早期と後半のピークの高さがほぼ一致する 2 : 8 を速放性粒と徐放性粒の配合比率とし, カプセルに充填した¹⁾.

5. パシーフカプセルの放出特性

速放性粒はいずれの試験液 (pH) 条件でも速やかに薬物を放出し, 試験 (パドル法, 100 rpm) 開始後 10 分以内にほとんどの薬物が放出された. 徐放性粒

Fig. 5 Dissolution profiles of Pacif capsules in different dissolution media, paddle method, 100 rpm.

Fig. 6 Plasma morphine levels after administration of a Pacif capsule (60mg) to fasted healthy volunteers in 2 Clinical tests (mean $\pm$ SD).

からの放出は酸性で遅く, pH の上昇につれて速くなるが, いずれの pH においても放出開始後 2 時間以内の放出はごく僅かであった (Fig. 5). なお放出は回転数の影響を受けないことを確認している.

6. パシーフカプセルの吸収特性

パシーフカプセル 60 mg を絶食下, 健康成人に投与後の血漿中モルヒネ濃度は前半と後半のピークが予測どおり同程度で, 両ピーク間のトラフとの差は小さく 24 時間後も血漿中濃度を維持しており, 投与後の速やかな立ち上がりと適度な持続が確認できた (Fig. 6). 速放性粒によるピークは 0.9 時間後, 徐放性粒によるピークは 8.4 時間後に得られ, 以後半減期 13.5 時間でゆっくりと消失する. 安定した血漿中濃度推移から安定した鎮痛効果が期待できるだけでなく, 投与後約 1 時間の観察から投与量の適否が判断で

Table 1 Sizes of Pacif capsules (30 mg compared with ¥1 coin, 60 mg and 120 mg).

	30mg	60mg	120mg
カプセル号数	5号	4号	2号
長径(mm)	11.1	14.0	17.4
短径(mm)	4.7	5.0	6.0

き、使い易い製剤である。

また徐放部は中性で放出が加速されるシステムであるが、初期放出は僅かで、投与直後の血漿中濃度はpH非依存的に放出する速放性粒に由来するため、投与後直ちに中性環境に曝されたとしても副作用に繋がる急激な血漿中濃度上昇はなく、また投与48時間後には検出限界以下になるため2日目以降定常状態に達し薬物蓄積による投与直後の急激な血漿中濃度上昇もないと思われる。

7. まとめ

パシーフは以下の特長を有する製剤である。①速放性粒を配合することにより速やかな血漿中濃度が得られる。②膨潤性ポリマーを含むpH依存的な放出制御システムSPILAにより血漿中濃度が長時間持続する。③速放性粒と徐放性粒を2:8で配合することにより、早期と後半のピークがほぼ同じでトラフとの差が小さい安定した血漿中濃度推移が得られる。(4) 服薬性を考慮して核粒中の塩酸モルヒネを高濃度(約60%)で含有する小型カプセル(30 mg:5号, 60 mg:4号, 120 mg:2号)である(Table 1)。1日1回投与型モルヒネ徐放剤である「パシーフカプセル」が緩和医療に貢献できれば幸甚である。

文 献

- 1) Nakamura K, Nara E, Akiyama Y: *J. Control. Release.*, **111**, 309-315 (2006)
- 2) 秋山洋子, 福田誠人: 実験治療, No. **681**, 55-58 (2006)
- 3) Nakamura K, Nara E, Fuse T, Akiyama Y: *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1456-1460 (2007)

(Received 14 September 2007;

Accepted 18 September 2007)