[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107(2) 164-169 (1987)]

テオフィリン持続性顆粒製剤の溶出挙動と Bioavailability に及ぼす食事の影響

上野和行,^{*,a} 上本清隆,^a 篠原 博,^a 高月 潔,^a

堀内康生,^b 岩井章洋^c

国立療養所干石荘病院薬剤科,^a 同小児科,^b

国立療養所刀根山病院薬剤科^c

Dissolution Behavior and Effect of Food on Bioavailability of Theophylline Sustained-release Granules

KAZUYUKI UENO,^{*,a} KIYOTAKA UEMOTO,^a HIROSHI SHINOHARA,^a

KIYOSHI TAKATSUKI,^a YASUO HORIUCHI,^b and AKIHIRO IWAI^c

Department of Pharmacy^a and Pediatrics,^b National Sanatorium Sengokuso Hospital,
1191, Nagose, Kaizuka-shi, Osaka, 597, Japan and Department of Pharmacy,^c

National Sanatorium Toneyama Hospital, 1-1, 5-chome,

Toneyama, Toyonaka-shi, Osaka, 560, Japan

(Received July 3, 1986)

Dissolution behavior and effect of food on the bioavailability of a newly designed sustained-release granules of theophylline (THP-G) were studied. *In vitro* dissolution rate of theophylline was measured according to the JPX dissolution test procedures in pH 1.2, 3.0, 5.0, and 6.8 solutions. The effect of food on the bioavailability after oral administration of 2.0 g of THP-G (400 mg of theophylline) was investigated in three volunteers following a cross-over design. The standard breakfast consisted of 140 g of bread, 200 ml of milk, and 20 g of butter. *In vitro* dissolution rates at pH 1.2 and 3.0 were 0-order, but at pH 5.0 and 6.8 were 1-order. The bioavailability in non-fasting state was about 80% that in fasting one.

Keywords—bioavailability; dissolution; food; pH; sustained-release theophylline

はじめに

近年の製薬業界では、新薬の開発とともに従来からの医薬品の新剤型開発が活発に行われるようになり、drug delivery が注目されてきた。特に、薬効の持続化を目的とした内用固形製剤が増加してきている。これは、製剤学の飛躍的な発展に基づき、薬物からの主薬の放出が正確に制御できるようになったためであろう。このような製剤は、医療の実際の場における観点より考えた場合、コンプライアンスなどの点で好都合な製剤である。そして、高齢化社会の突入に伴い、いわゆる働きながらの治療という問題をも考えれば、今後、増々このような持続化された製剤が増加してくるであろうと予想される。

しかし、このような持続性製剤（徐放性製剤など、種々のタイプがあるが、ここでは、これらの総称として持続性製剤とする）の品質試験や、その bioavailability に関して論じられた報告が少なく、かつその方法に関しても、定まった方法がないのが現状である。それに対し、著者らは、これまで種々のタイプの持続性製剤の品質試験を行い、製剤からの主薬の溶出性に対する評価¹⁾ 及び bioavailability の評価²⁾ に関して報告してきた。

そこで、今回、現在治験中のテオフィリン持続性顆粒製剤に関して、溶出試験を行い、更に bioavailability に及ぼす食事の影響に関して検討を行った結果、興味ある知見を得たので報告する。

実験の部

1. 試料 試験製剤として、新しく設計され、現在治験中のテオフィリン持続性顆粒製剤 MCI-8019G (20% 顆粒, Lot No. TG024AS, 三菱化成, THP-G と略す) を用いた。 *In vivo* 試験において、ボランティアの薬物速度論的パラメータ解析のため服用したアミノフィリン速効錠はネオフィリン錠 (1 錠中 250 mg 含有, エーザイ, Lot No. 5905) を用いた。

TABLE I. Schedule of Meal, Drug Administration and Sampling of Blood

Time	First day										Second day	
	6:30	7	8	9	11	12	13	15	17	19	23	7
Drug administration		↑										
Meal	↑					↑				↑		
Sampling of blood (THP-G)				↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑
Sampling of blood (aminophylline)			↑↑↑↑	↑			↑	↑	↑			↑

2. 溶出試験 JP X[®] の回転バスケット法を用いた。試料は 1 回 THP-G 0.5 g を用いた。バスケットの回転数は 100 rpm で、溶出液は 900 ml 用いた。サンプリングは 1 回 2 ml を経時的に採取し、等容量の溶出液を直ちに補充した。テオフィリンの濃度は、分光光度計により 270 nm における吸光度を測定して求めた。溶出液は、JP X[®] 崩壊試験法の第 1 液 (pH 1.2), 及び第 2 液 (pH 6.8), 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 3.0, 及び 5.0) の合計 4 種類を用いた。

3. 測定機器 重量は高精度上皿天秤 ER-180A (エー・アンド・デイ), pH は堀場カスター F8L 型 pH メーター, 分光光度計は日立 124 型分光光度計を用いた。溶出試験は「JP X」溶出試験器 (富山産業, TR-3S), 恒温槽は崩壊度試験器 (富山産業, 2HS) の恒温槽を用いた。血中濃度測定には蛍光偏光免疫法に基づく TDX 法 (ダイナボット) を使用した。データ解析に用いたコンピューターは NEC 5200 を用いた。

4. *In Vivo* 試験 健康成人男性ボランティア 3 例 (年齢 34 ± 2 (SD), 体重 $68 \text{ kg} \pm 8$ (SD)) を対象にして, Table I に示す投与計画で行った。ボランティアは実験前 12 時間より絶食とし, かつ, 実験終了までキサンチン含有飲食物, アルコール含有飲料を禁じた。禁煙とした。食後投与の実験時における朝食 (6:30 時) の食事条件は 6 枚切り bread (70 g) 2 枚, milk 200 ml, butter 20 g とした。試料 THP-G は, 1 回 2.0 g (テオフィリンとして, 400 mg) を水 100 ml とともに服用した。

ボランティアの薬物速度論的パラメータを求めるためのアミノフィリン錠服用実験は, 絶食時と同一条件で行った。

結

果

1. 溶出試験結果

pH の違う 4 種類の溶出液における溶出試験結果を Fig. 1 に示した。Fig. 1 より, pH が低い場合 (pH 1.2, 及び 3.0) では, 溶出率と時間の関係は直線性を示すことが認められた。すなわち, pH が低い条件においては, THP-G は 0 次溶出を示すことが認められた。

pH が 5.0, 及び 6.8 の場合は, 溶出率と時間の関係は直線関係にはならず放物線的になることが認められた。そこで, 今, THP-G の残存率の立方根を Y , 溶出時間を X とした場合, X と Y との関係は, pH 5.0 では, $Y = -0.159X + 3.31$ ($n=8$, $r=0.973$), pH 6.8 では, $Y = -0.137X + 3.65$ ($n=8$, $r=0.975$) という式で与えられた。

Hixson, Crowell⁴⁾ は, 均一な球形の粒子においては立方根法則がなりたつことを導いた。すなわち, シンク状態下では, 薬物残存率の立方根の時間に対

Fig. 1. Dissolution Profiles of THP-G

Key: $\square$ —, pH 1.2; $\triangle$ —, pH 3.0; $\circ$ —, pH 5.0; $\diamond$ —, pH 6.8.

Each point was represented the mean of six.

Formulation: $\square$, $Y = 5.44X + 0.709$, $r = 0.999$; $\triangle$, $Y = 6.75X + 3.87$, $r = 0.996$; $\circ$, $Y = 6.94X + 2250$, $r = 0.950$.

するプロットは直線関係になる。THP の溶解度は 1 g は水 120 ml に溶解することより、THP-G はシンク状態にあると考えられるので、THP-G の pH 5.0 及び 6.8 における溶出挙動は Hixson-Crowell の溶出に近似していることが認められた。

以上の溶出試験結果より、THP-G の溶出機構を考えた場合、pH の低い条件では、粒子の表面積がほとんど変化せず、THP の顆粒よりの溶出挙動は 0 次溶出になるのに対し、pH が 5.0 以上の条件では、製剤化している基剤をも主薬と同時に溶解が起こり (24 時間溶出試験を行えば、顆粒皮膜は完全に溶解していることが確認できた) Hixson-Crowell の溶出を示したものと考えられる。すなわち、THP-G は製剤からの主薬の溶出に関して、pH により、溶出速度だけではなく、溶出機構をも変換することが認められた。

したがって、*in vitro* 試験としての溶出試験結果より、製剤の bioavailability を予測した場合、消化管内の pH の変動などにより、溶出挙動が変化し、それに伴って、吸収速度及び吸収率が変化すると推測される。

そこで、さらに、著者らは、製剤からの主薬の溶出性が pH に大きく依存する場合、bioavailability に食事因子が大きく影響することを報告したが、^{2a)} THP-G に関しても同様の検討を行うべく以下の実験を進めた。

2. *In Vivo* 試験結果

ボランティア 3 例におけるアミノフィリン及び THP-G 服用後の血中濃度の動態を Fig. 2 に示した。アミノフィリン錠服用後の血中濃度の結果より、lag time を考慮した一次吸収過程を含む 1-compartment model にあてはめ、非線形最小二乗法プログラム "MULTI"⁵⁾ の Damping Gauss Newton アルゴリズムで最適化を図った。ここで得られた各ボランティアの薬物速度論的パラメータより、累積吸収率を求めるべく Wagner-Nelson Plot⁶⁾ を行った。次に、THP-G 服用時の血中濃度解析に関しては、すべて、一次吸収を含む 1-compartment model

Fig. 2. Serum Theophylline Concentration Following Administration of THP-G after Meal (x) and under Fasting Condition (Δ) and Aminophylline Tablets under Fasting Condition (○)

TABLE II. Pharmacokinetics of Theophylline after Administration of THP-G under Fasting Condition and after Meal Aminophylline Tablet under Fasting Condition

Parameter	Preparation	Condition	Subject No.		
			1	2	3
k_a (1/h)	THP-G	Meal	0.205	0.212	0.161
	THP-G	F	0.732	0.612	0.922
	Aminophylline	F	2.62	2.58	4.17
Lag time (h)	THP-G	Meal	—	—	1.63
	THP-G	F	—	—	0.717
	Aminophylline	F	—	—	0.200
V_d (1/kg/h)			0.486	0.457	0.465
K_e (1/h)			0.0515	0.0562	0.152
$t_{1/2}$ (h)			13.5	12.3	4.56

にあてはめ, “MULTI”⁵⁾を用いて, THP-G (食後, 及び絶食時服用) 及びアミノフィリン服用時の 3-line-fitting を行った. ボランティア 1 及び 2 に関しては, lag time を含まないプログラム (lag time を含むプログラムでは, アミノフィリン服用時の lag time がマイナスになるため lag time を含まないプログラムを用いた), ボランティア 3 に関しては lag time を含むプログラムを用いた. その結果は Table II に示した.

考 察

持続性製剤の bioavailability に及ぼす食事因子の影響に関しては, さきに, 著者らは複粒製剤 (胃溶性顆粒 30% と腸溶性顆粒 70% よりなる) は, 食事の内容により血中濃度のパターンが大きく変動することを報告した.^{2a)} また, THP の持続性製剤に関しては, 1 日 1 回投与に設計された Theo-24 は, 食事因子特に高脂肪時の食事の場合, 絶食時服用時とは, bioavailability が大きく変化することが報告されている.⁷⁾ また, 食事は急激な過量放出を引き起こすことも報告⁷⁾ されている. その原因は, 食事は胃内容物排出速度 (gastric emptying ratio, GER) をおくらせるということや, 胆汁酸などによる問題が大きく影響していると考えられている.

そこで, 今回, 現在治験中の THP-G の bioavailability に及ぼす食事因子の影響を検討すべく, 消化管からの吸収速度, 及び吸収率に関して, *in vitro* 試験としての溶出試験, 及び *in vivo* 試験の結果をふまえ考察を行った.

1. 吸収速度

Fig. 2 より, ボランティア 3 例ともに食後と絶食時の血中濃度の推移を比較した場合, 絶食時の方が T_{max} が早いことが認められた. 次に, 種々の pH における時間に対する溶出率と, 同じく時間に対する累積吸収率との相関を Table III に示した. Table III より, 絶食時服用の場合は, ボランティア 3 例ともに, pH 5.0, 及び 6.8 における溶出結果の方が, pH 1.2, 及び 3.0 の溶出結果よりも相関係数が高いことが認められた. これは, 食事条件が絶食であることより, GER が大きいため, THP-G より THP が胃内で溶出し, 徐々に溶液状態となって腸へ移行するよりも顆粒の状態のままで, 胃から腸へ移行し, 吸収部位で一次溶出 (pH 5.0, 及び 6.0 における溶出挙動) が行われたためであろうと考えられる.

TABLE III. *In Vitro/in Vivo* Correlation for THP-G

Fraction dissolved pH	Fraction absorbed (Y)		
	Subject No.		
	1	2	3
pH of dissolved fluid			
After meal			
1.2	$Y = -0.0555 \pm 2.26X$ $r = 0.979^b$	$Y = -0.0121 + 2.21X$ $r = 0.963^b$	$Y = -0.200 + 2.07X$ $r = 0.988^c$
3.0	$Y = -0.108 + 1.82X$ $r = 0.984^c$	$Y = -0.0695 + 1.80X$ $r = 0.977^b$	$Y = -0.239 + 1.65X$ $r = 0.978^b$
5.0	$Y = -1.87 + 3.23X$ $r = 0.983^c$	$Y = -1.86 + 2.27X$ $r = 0.998^d$	$Y = -1.74 + 2.81X$ $r = 0.938^a$
6.8	$Y = -2.12 + 3.66X$ $r = 0.979^b$	$Y = -2.11 + 3.69X$ $r = 0.993^d$	$Y = -2.00 + 3.23X$ $r = 0.951^b$
Under fasting condition			
1.2	$Y = 0.504 + 0.876X$ $r = 0.961^b$	$Y = 0.425 + 0.941X$ $r = 0.955^b$	$Y = 0.543 + 0.715X$ $r = 0.899$ ns.
3.0	$Y = 0.481 + 0.714X$ $r = 0.975^b$	$Y = 0.400 + 0.768X$ $r = 0.970^b$	$Y = 0.522 + 0.589X$ $r = 0.922^a$
5.0	$Y = -0.230 + 1.30X$ $r = 0.996^d$	$Y = -0.370 + 1.40X$ $r = 0.995^d$	$Y = -0.0887 + 1.10X$ $r = 0.970^b$
6.8	$Y = -0.330 + 1.47X$ $r = 0.993^d$	$Y = -0.475 + 1.58X$ $r = 0.990^c$	$Y = -0.163 + 1.23X$ $r = 0.956^b$

ns., $i > 0.1$; a) $0.1 > p > 0.05$; b) $0.05 > p > 0.02$; c) $0.02 > p > 0.01$; d) $0.01 > p > 0.001$.

食後服用の場合は、溶出率と累積吸収率との相関をみた場合、No. 1 では 3.0 及び 5.0, No. 2 では 5.0 及び 6.8, No. 3 では 1.2 及び 3.0 で相関が高かった。前川らは、アスピリンの腸溶性顆粒の食事条件による血中サリチル酸濃度の関係を報告⁸⁾しているが、light meal (bread 120 g, milk 180 ml) の場合は、usal meal (rice 500 g, omelets 100 g, fish 80 g, tea 200 ml) の場合より、バラツキが大きいことを報告している。すなわち、胃内の食事量の少ないとき、GER の変動が大きい胃の形態や運動状態などの個人差が一層顕著に現れると報告している。今回の実験における食事内容に関しては、前川らの light meal に近く、したがって、GER に関しては個人差が大きく出たため、THP-G の消化管内における溶出挙動に関しても個人差が生じ溶出率と累積吸収率との相関も個人差が出たものと考えられる。

以上の結果より、THP-G の消化管からの吸収速度に関しては、食事の影響が大きく関係することが認められた。これは、pH に依存した THP-G の溶出挙動に 1 つの原因があるものと考えられた。

2. 吸収率

ボランティア 3 例の食後、及び絶食時服用における血中濃度曲線下面積 (AUC) の比較を Table IV に示した。Table IV より、食後と絶食時との比は、ボランティア 3 例とも約 0.8 であった。すなわち、THP-G の消化管からの吸収率は、食後よりも絶食時に高いことが認められた。

TABLE IV. Comparison of AUC after Meal (Meal) and under Fasting Condition (F) for THP-G

AUC	Subject No.					
	1		2		3	
	Meal	F	Meal	F	Meal	F
AUC_{0-24}	132.8	168.9	162.3	201.4	73.2	94.5
$AUC_{24-\infty}$	64.1	81.8	61.3	98.6	6.5	8.3
AUC_{∞}	196.9	250.7	223.6	300.0	79.7	102.8
$\frac{AUC_{0-24}^{Meal}}{AUC_{0-24}^F} (\%)$	78.6		80.6		77.5	
$\frac{AUC_{\infty}^{Meal}}{AUC_{\infty}^F}$	78.5		74.5		77.5	

これは、THP-G の消化管における挙動を考えた場合、pH の条件で溶出機構が変化することより、絶食時では、GER が大きいため、胃に入った顆粒が胃内で溶出するより、むしろ腸に移行し、吸収部位において一次溶出をし、100% の溶出が完了したのと考えられる。これに対して、食後服用の場合、消化管内の動態に対して、個人差が大きい、以下のように推測できる。胃内に食事とともに滞留した THP-G は、最初は 0 次溶出が起こる。続いて、徐々に一部溶出している顆粒が食事とともに腸へ移行し、pH の上昇に応じて 0 次溶出から一次溶出に切りかわるが、絶食時の場合に比べて、その時間が遅くなり、吸収部位における滞留時間内に 100% 完全に溶出できなかったためと考えられる。したがって、食後服用時は吸収率が低くなったと考えられる。

一方、Lexy らは食物の摂取は絶食時より GER が小さくなると報告している。⁹⁾ また、Theo-24 は、絶食時より食後服用の方が放出速度が高まり、AUC も食後の方が大きいと報告されている。これは、Theo-24 は pH に依存しない溶出挙動をとり、100% 溶出の所要時間が非常に長い製剤である。したがって、消化管滞留時間が大きくなればその分 AUC が高くなり、食後の方が AUC が大きくなると考えられる。そこで、今回の実験結果と比較した場合、Theo-24 の結果と逆の現象である。この原因は、THP-G の溶出挙動に原因があるものと示唆された。

そこで、今後、pH に影響を受けない THP 持続性製剤に関しても同様の実験を行い検討を加える予定である。

結 論

テオフィリン持続性顆粒製剤の溶出挙動と bioavailability に及ぼす食事の影響を検討した結果、以下に示す結論が得られた。

1. 溶出挙動に関しては, pH により溶出率だけでなく, 溶出機構も変化することが認められた. すなわち, pH の低い条件では, 0 次溶出であったが, pH が 5.0 を越えると一次溶出を示した.
2. 消化管からの吸収速度は, 食事の有無により変化することが認められた.
3. 吸収率は, 食事の有無により変化し, 食後服用の場合は, 絶食時の場合の約 80% であることが認められた.

引用文献

- 1) 上野和行, 福永敬三, 田中義一, 杉本欣司, 平野善信, 尾崎照美, 病院薬学, **7**, 300, (1981); 上野和行, 杉本欣司, 平野善信, 尾崎照美, 病院薬学, **8**, 345 (1982); 上野和行, 和田恭一, 病院薬学, **11**, 349 (1985).
- 2) a) 上野和行, 森田俊彦, 高田充隆, 中多 泉, 福井澄夫, 尾崎照美, 病院薬学, **9**, 53, (1983); b) 上野和行, 上本清隆, 田中義一, 高月 潔, 医療, **39**, 1081 (1986).
- 3) 日本公定書協会編, “第十改正日本薬局方第一部解説書,” 広川書店, 東京, 1981.
- 4) A. W. Hixson, J. H. Crowell, *Ind. Eng. Chem.*, **23**, 923 (1931).
- 5) K. Yamaoka, Y. Tanigawara, T. Nakagawa, T. Uno, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **4**, 879 (1981).
- 6) J. G. Wagner, E. Nelson, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1392 (1964).
- 7) A. Karim, T. Burns, L. Wearley, J. Streicher, M. Palmer, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **38**, 77 (1985); A. Karim, T. Burns, D. Janky, A. Hurwitz, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **38**, 642 (1985); L. Hendeles, M. Weinberger, G. Milavetz, M. Hill, L. Vaughan, *Chest*, **87**, 758, (1985).
- 8) 前川秀幸, 高岸 靖, 土居義男, 岩本健三, 薬剤学, **30**, 94 (1970).
- 9) G. Levy, W. J. Jusko, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 285 (1966).