

徐放性テオフィリン製剤の体内動態モデルと *in vivo* 溶出の評価

随念雅代, 坂東敏彦, 坪内孝治, 原田雅人, 見奈美秀蔵

市立根室病院薬局*

Pharmacokinetic Model of Sustained-release Theophylline Preparations and Estimation of Drug Release *in vivo*

MASASHIRO ZUINEN, TOSHIHIKO BANDO, KOJI TSUBOUCHI,

MASATO HARADA, SHUZO MINAMI

Pharmacy, Nemuro Municipal Hospital*

(Received March 15, 1988)

A pharmacokinetic model including the drug release process was proposed to simulate kinetically some complicated plasma concentration profiles of theophylline after single oral dose (300mg) of the 3 commercial sustained-release theophylline preparations (Theolong®, Theodur®, Slo-bid®) on separate occasions into 4 healthy adult volunteers on empty stomach. In this model, the two step release process consisting of zero-order and first-order rate was assumed, which was connected to the one-compartment model with first-order elimination process.

The parameters in drug release process were estimated by fittings of plasma concentration data to the mathematical model and individual plasma concentration data of the 3 different slow release products could be appropriately simulated by the same mathematical model. The drug release-time profiles, calculated by using the estimated parameters, were compared between subjects and between products. From the present single oral dose studies on empty stomach, the marked differences in release rate between products were observed and Theodur® tablets seemed to be more adequate formulations for a twice daily dosage regimen.

Keywords—theophylline; sustained-release preparation; plasma concentration; pharmacokinetic model; drug release *in vivo*

はじめに

喘息における気管支拡張剤として、血中濃度の持続効果を期待した各種の徐放性テオフィリン製剤が市販されているが、製剤の違いによってテオフィリンの経時的な血中濃度推移は大きく異なり¹⁾、また血中濃度の吸収フェーズもそれぞれ異なったパターンとなる。すなわち、徐放性製剤の投与初期に吸収の遅れがみられる場合や²⁾、テオドール®錠のように一時的に速やかな吸収が起こる場合もあって、徐放性製剤の血中濃度曲線がやや複雑なパターンとなることは先に報告³⁾した通りである。

今回、徐放性製剤を空腹時単回投与したときのこのよ

うな血中濃度パターンを速度論的にシミュレーションすることを目的として、薬物溶出過程を含めた体内動態モデルの設計を試みた。そして、血中濃度測定値を体内動態モデルにあてはめることによって、溶出過程のパラメータを評価するとともに、パラメータによる血中濃度計算値とデータとの適合性を確かめた。

次いで、評価したパラメータを用いて計算した経時的薬物溶出パターンについて個体間及び製剤間の比較を行った。

実験の部

1. 試料

テオフィリンの徐放性製剤として、今回3種類の市販製剤を用いた。

すなわち、1錠中テオフィリン 100mg 含有のテオド

* 根室市有磯町1-2; 1-2, Ariiso-cho, Nemuro-shi, 087 Japan

ール®錠100(三菱化成-日研化学)とテオロング®錠100(エーザイ)及び1カプセル中100mg含有のスロービッド®100(ローラー・ジャパン-日本アップジョン)を用いた。

2. 被験者と薬物投与

平均年齢31歳, 平均体重62.8kgの健康な成人男性4名を対象とした。テオフィリンの服薬前24時間から採血の終了時までキサンチン系の飲食物を禁じ, また服薬前12時間から服薬後7時間まで食事は摂取しないこととした。

各製剤について1回3錠又は3カプセル(300mg)を朝9時, 100mlの水とともに服用させた。なおテオドル錠については前回の試験³⁾に続き, 第2回目の服用実験とした。

3. 採血と定量

採血は前報³⁾と同様, 製剤投与後0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 6, 8, 10, 24, 27, 30時間とし, 11点の採血とした。血漿中のテオフィリンの定量は蛍光偏光免疫アッ

セイ(FPIA)に基づくTDX(ダイナポット)による測定を行った。

4. 溶出過程のモデル化

溶出過程のモデル化に際して, 予め各製剤からの平均的な薬物吸収パターンについて速度論的評価を行った。

すなわち被験者4名の平均血中濃度データから前報³⁾と同様にWagner-Nelsonの方法⁴⁾により累積吸収率を算出し, 吸収残存率-時間プロットの速度論的解析を行い, その結果に基づいて溶出過程のモデル化を試みた。

Fig. 1は徐放性テオフィリン製剤を投与したときの典型的なテオフィリンの血中濃度パターンと, それに対応する溶出過程の速度論的取り扱いの関係を示している。

いずれの場合も*in vivo*における薬物溶出は, 溶出開始時間(ST)をもつ零次と1次の2段階の速度過程として進行すると仮定した。

投与初期に吸収の遅れがあるとき, STは溶出遅延時間を意味している。一方, 投与初期に速やかな吸収が起こる場合には, Fig. 1で示すように, 零次溶出パターン

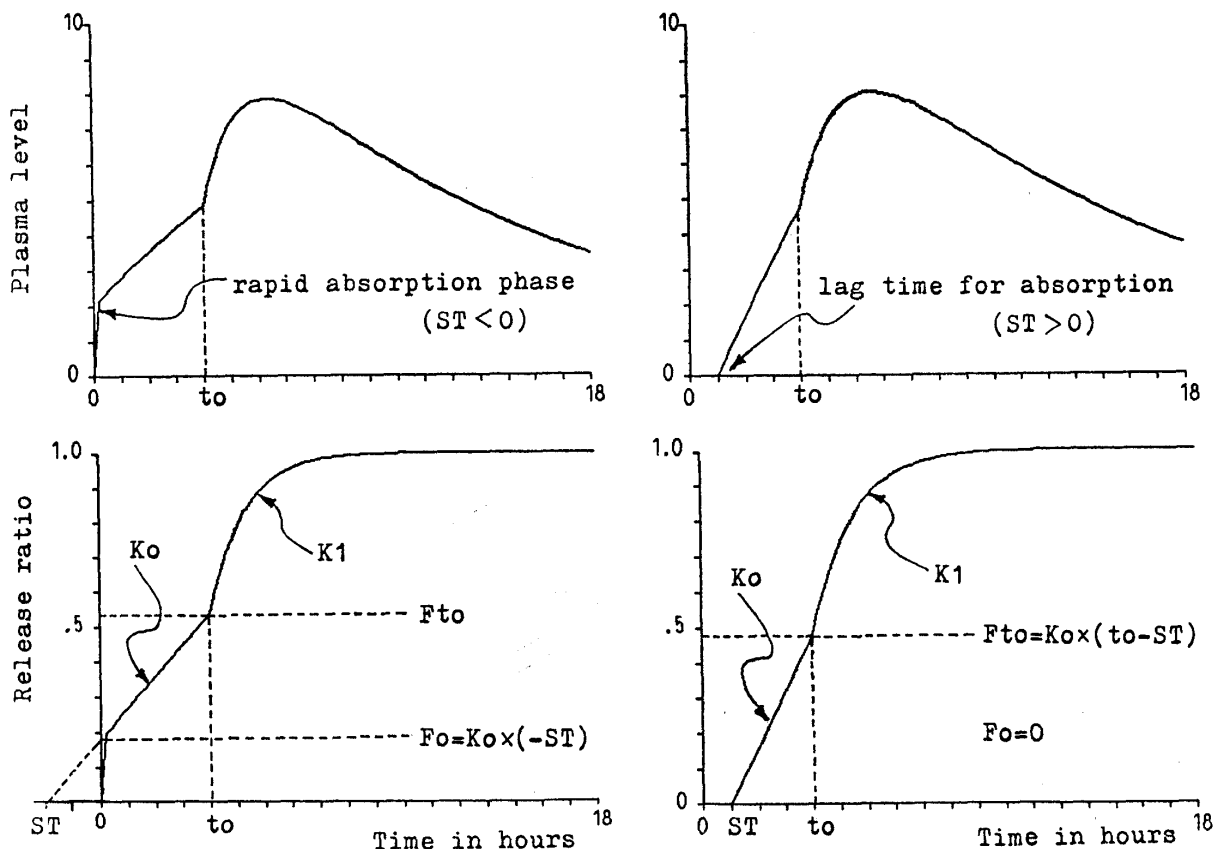


Fig. 1. Typical Plasma Theophylline Concentrations and Kinetic Treatment of Drug Release *in vivo* after Single Oral Dose of Sustained-release Theophylline Preparations

ST, starting time of drug release (hr); t_o , ending time of zero-order process (hr); K_0 and K_1 represent a zero-order and a first-order rate constant (1/hr), respectively; F_0 , fraction rapidly released initially after an oral dose.

の時間軸への外挿値として求められる ST はマイナスとみなされ、製剤中の速溶性分画 (F_0) は $F_0 = K_0 \times (-ST)$ として概算される。

このように血中濃度の吸収フェーズのパターンが異なる場合でも、プラスまたはマイナスの溶出開始時間 ST を設定することによって、各製剤からの薬物溶出過程を共通のパラメータを含む同一の数学的モデルで処理することとした。

この場合の経時的溶出率 (F_t : 全溶出量に対する t 時間後の溶出量の比) は、式(1)で表される。

$$\left. \begin{aligned} t \leq t_0 \text{ のとき} \\ F_t = K_0 (t - ST) \\ t > t_0 \text{ のとき} \\ F_t = F_{t_0} + (1 - F_{t_0}) [1 - e^{-k_1(t-t_0)}] \end{aligned} \right\} \dots(1)$$

ここで、 K_0 , K_1 はそれぞれ零次と 1 次の速度定数 ($1/\text{hr}$), t_0 は零次溶出過程の終了時間 (hr), F_{t_0} は $t=t_0$ における溶出率である。

5. 徐放性製剤の血中濃度式

テオフィリンの体内動態が非線形性を示すことについては前報³⁾で少しふれたが、テオフィリンの 300mg を単回投与したときの血中濃度として、比較的低濃度のデータのみを対象とし、より高い血中濃度データとの比較

対比ではないため、今回はテオフィリンの全般的な消失過程を見かけ上、線形の数値論として単純化して扱うこととした。

したがって、徐放性製剤の単回投与時の体内動態モデルとして、溶出過程を含めた 1 次の one-compartment モデルを設定した。この場合、製剤からの薬物吸収は *in vivo* における溶出過程が律速であり、溶解したテオフィリンは速やかに吸収されるとみなされることから³⁾、その吸収速度定数 (k_a) は $k_a = \infty$ として扱うこととした。

また、製剤中に速溶性分画 F_0 がある場合、モデルの単純化のため、その溶解速度はきわめて速く、かつ瞬時に吸収されると仮定した。したがって徐放性製剤の血中濃度式は $t \leq t_0$ のとき式(2), $t > t_0$ のとき式(3)で表される。

$$C_p = \frac{F_0 \cdot Fa \cdot D}{Vd} \cdot e^{-kel \cdot t} + \frac{K_0 \cdot Fa \cdot D}{kel \cdot Vd} [1 - e^{-kel(t-LT)}] \dots\dots\dots(2)$$

ここで、 $ST < 0$ のとき, $F_0 = K_0 \cdot (-ST)$, $LT = 0$
 $ST \geq 0$ のとき, $F_0 = 0$, $LT = ST$

$$C_p = C_{pt_0} \cdot e^{-kel(t-t_0)} + \frac{K_1}{K_1 - kel} \cdot \frac{(1 - F_{t_0}) Fa \cdot D}{Vd} \cdot [e^{-kel(t-t_0)} - e^{-k_1(t-t_0)}] \dots\dots\dots(3)$$

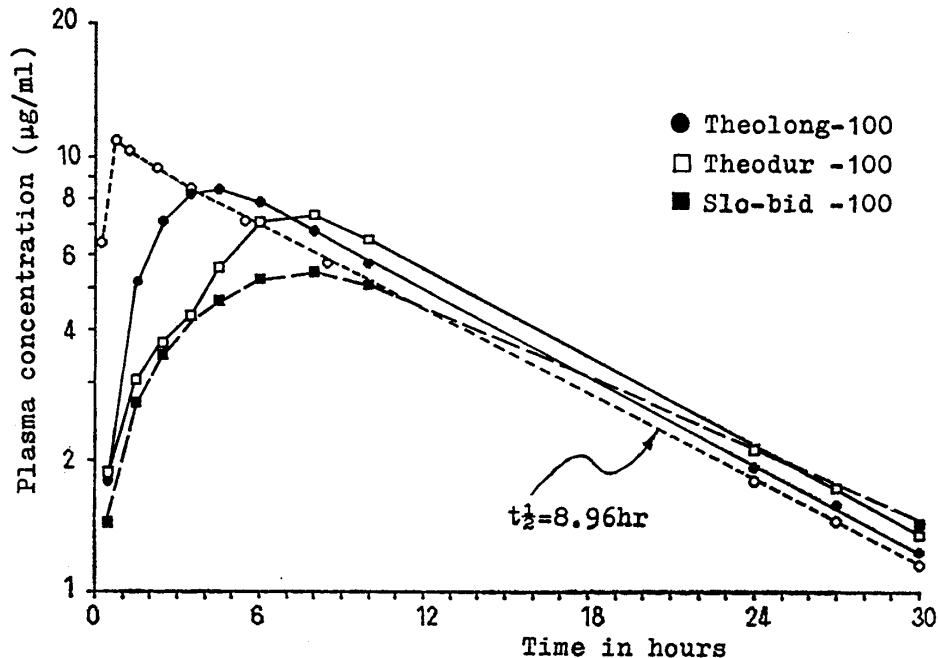


Fig. 2. Mean Plasma Theophylline Concentrations after Single Oral Dose of 300mg Theophylline in Sustained-release Preparations into 3 Healthy Volunteers on Empty Stomach

Plasma concentration (···○···) for an oral solution in previous study (1987) was represented as a reference for the drug elimination from a body.

ここで、 $F_{t_0} = K_0 \cdot (t_0 - ST)$, また $C_{p_{t_0}}$ は $t=t_0$ における血中濃度である。Fa は相対吸収率, D は投与量 (mg), kel は 1 次の消失速度定数 (1/hr), Vd は分布容量 (L) である。

6. 血中濃度データからの溶出過程の解析

徐放性製剤の血中濃度データから, 式(2), (3)のモデル方程式に基づいて溶出パラメータ (ST, K_0 , t_0 , K_1) を評価する場合に, 消失速度定数 kel と溶液投与時の分布容量 Vd を既知数として設定し, 山岡ら⁵⁾の Multi-Lines Fittings を用いることによって溶出パラメータを評価するとともに, 製剤の相対吸収率 (Fa) を求めた。

なお薬物吸収が極めて長時間続く製剤では, 血中濃度の下降フェーズから真の消失速度定数を判定することは困難となるが, このような場合の消失速度については, 吸収の速い製剤すなわちテオフィリンを溶液状で投与したときの消失速度と変わらないと仮定して, 溶出過程を

解析した⁶⁾。ここで, 溶液投与時の各被験者ごとの kel, Vd は既報⁹⁾の試験データを用いた。

結果及び考察

1. 各製剤の平均血中濃度

徐放性製剤としてテオフィリンの 300mg を空腹時単回投与したときの被験者 3 名の平均血中濃度は Fig. 2 に示すように, 製剤の違いによって血中濃度推移は大きく異なる。(なお被験者-3 のデータは平均値の計算から除外したが, テオロング錠服用時の血中濃度半減期が個体内でやや大きく変動したためである。Fig. 3 参照。)

テオロング錠では吸収が比較的速く, 血中濃度のピーク到達時間は平均 4.5 時間, ピーク濃度は 8.3 $\mu\text{g/ml}$, またテオドール錠ではピーク時間は 8 時間, ピーク濃度は 7.3 $\mu\text{g/ml}$ となる。一方, スロービッドではピーク時間はテオドール錠とほぼ同様 8 時間となるが, ピーク濃

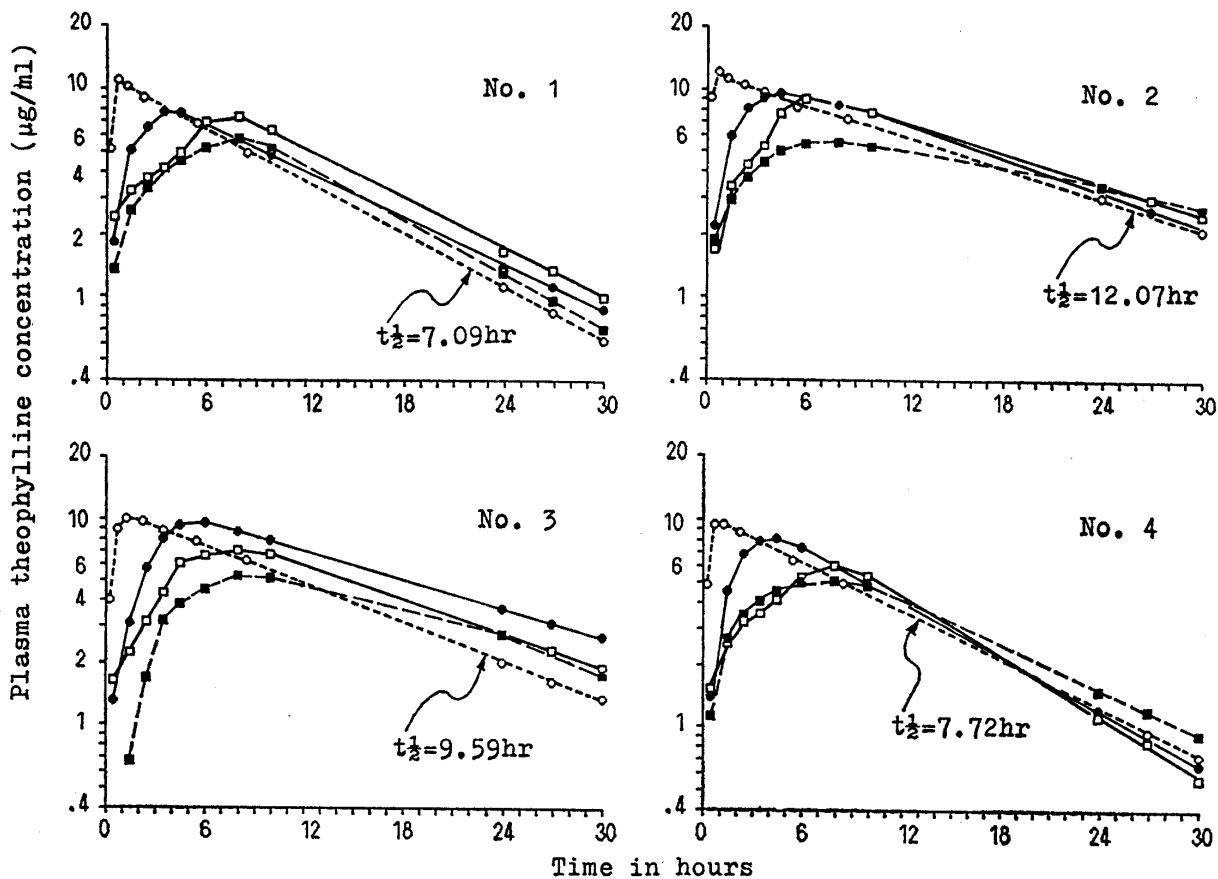


Fig. 3. Individual Plasma Concentration Curve and Elimination Profile of Theophylline after Single Oral Dose of 300mg Theophylline in Sustained-release Preparations into 4 Healthy Volunteers on Empty Stomach

●, Theolong®-100; □, Theodur®-100; ■, Slo-bid®-100

Individual Plasma concentrations (···○···) for an oral solution in previous study (1987) were represented as a reference for the drug elimination from a body.

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Theophylline after Oral Dose of 300mg Theophylline in Solution and in Sustained-release Preparations into Healthy Adults

Subject No.	Solution a)			Kel (1/hr) b)		
	Ka (1/hr)	Vd (L)	Kel (1/hr)	for Preparations		
				Theolong	Theodur	Slo-bid
1 (Z)	2.6871	26.63	0.0978	0.0865	0.0930	0.0989
2 (H)	6.0482	25.53	0.0574	0.0614	0.0563	— c)
3 (Ts)	1.9034	26.93	0.0723	0.0536	0.0630	—
4 (B)	2.7624	29.30	0.0898	0.0984	0.1107	—
Mean	3.3503	27.10	0.0793	0.0750	0.0808	—
S.D.	1.8401	1.59	0.0181	0.0210	0.0256	—
C.V.(%)	54.92	5.87	22.82	28.0	31.68	—
s ²	3.3859	2.53	0.00033	0.00044	0.00065	—

- a) Parameters were estimated by one-compartment model, based on the data previously reported(1987).
- b) Elimination rate constants were estimated from the slope of terminal phase of the plasma concentration curve.
- c) The terminal phase cannot be unequivocally identified.

度は低下し、12時間以降もなお吸収が続いているものとみなされる。

2. 被験者ごとの血中濃度とその消失パターン

Fig. 3 に示すように、テオフィリンの体内からの消失速度は個体間で大きく変動する。またスロービッドでは(黒四角と破線)被験者-1を除く3名において吸収が長時間続き、血中濃度の下降フェーズの勾配から真の消失過程を判定するのが困難である。

徐放性製剤を投与したときの被験者ごとの kel とその平均値は Table 1 に示す通りであるが、基準データとしての溶液投与時の薬物動態パラメータについては、既報³⁾の試験データから得られた値を示した。

3. 各製剤からの平均的な薬物吸収パターンとその速度論的評価

Fig. 4 は、被験者4名の平均血中濃度データから、Wagner-Nelsonの方法⁴⁾により各製剤の累積吸収率を求め、経時的な吸収残存率としてプロットした結果を示している。

テオドール錠では投与初期の数時間は Hendelesら⁶⁾の報告にもみられると同様な零次の吸収過程があり、約4時間以降は吸収がやや速まって1次の吸収に移行するとみなされた。

またスロービッドの場合も、投与初期に零次の吸収が

起こっているとみなすのが妥当と思われた。

テオロング錠の経時的残存率プロットについては、立方根法則の適用⁷⁾も妥当と考えられたが、溶出過程を含めた血中濃度式がやや複雑な数式展開となる。したがって今回は血中濃度式をより単純化して扱うため、その溶出過程を他の2製剤と同様に零次と1次の逐次過程として近似することとした。

なお、Wagner-Nelsonの方法により累積吸収率を求める場合、スロービッドのように吸収が比較的長時間(12時間以上)続くケースでは、夜間の採血を含めて(今回は投与後10~24時間の中間データはとらなかった)吸収終了時まで数多くのデータ点をとらなければ、投与初期の吸収パターンの特徴は概略的に評価できるにしても、血中濃度曲線下面積(AUC_t)の計算誤差がからんで吸収過程の速度論的パラメータを適確に評価することがやや困難となる。

したがって、製剤からの薬物溶出過程を予めFig. 4でみられるような零次と1次の逐次過程としてモデル化し、直接的に血中濃度データをシミュレーションすることによって溶出パラメータを評価することとした。

4. 溶出パラメータの評価と血中濃度シミュレーション

次に各被験者ごとの血中濃度データから、式(2)、(3)の

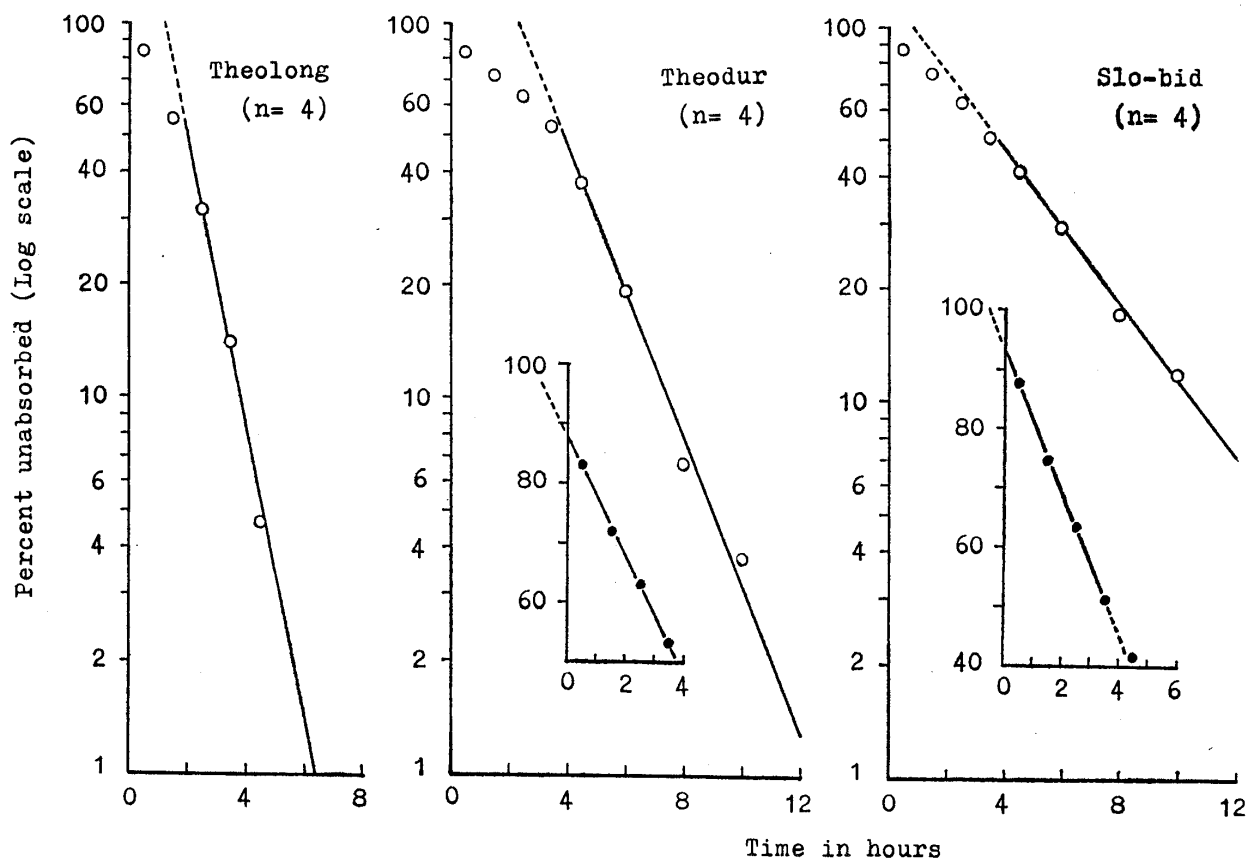


Fig. 4. Comparison of % Unabsorbed-time Curve Plotted on Logarithmic and Ordinary Scale (Insert), Showing Typical Drug-release Behaviour *in vivo* for Three Brands of Sustained-release Theophylline Preparations

モデル方程式に基づいて溶出パラメータを評価し、パラメータによる血中濃度計算値と実測値との適合性について検討した。

Fig. 5(A)はテオロン錠投与時の被験者4名の血中濃度データ(白丸)と評価したパラメータによる血中濃度計算値(実線)を示しているが、零時と1次の2段階の溶出過程を仮定することによって、被験者-3の例でも明らかなように血中濃度をより適確にシミュレーションすることが可能であった。

なおテオロン顆粒剤については、消化管内においても初期の数時間は零次溶出が起こるとの報告⁷⁾がある。またテオロン錠の体内動態モデルとして、1次の溶出及び吸収を含めた one-compartment モデルなどが報告されているが⁸⁾、今回のモデルはテオロン錠を含めた他の2製剤にも共通して適用できる点でメリットがあるように思われる。

テオドール錠についてはFig. 5(B)に示すように、投与初期に速やかな吸収フェーズがみられるが、この場合も評価した薬物動態パラメータによる血中濃度計算値は各データポイントによく適合している。

スロービッドの血中濃度はFig. 5(C)に示すように、被験者-2, 3, 4では吸収が長びいて消失勾配の判定が困難であるため、各被験者の溶液投与時の消失速度定数を用いて溶出パラメータの評価を行った。

投与初期に速やかな吸収が起こる場合と吸収に遅延がみられる場合があるが、いずれの被験者においても、評価したパラメータによる血中濃度計算値は各データポイントによく適合している。すなわち、3種類の徐放性製剤に対する血中濃度のシミュレーション結果から、今回の体内動態モデルは徐放性製剤のやや複雑な血中濃度パターンを説明するためのモデルとして妥当とみなされた。

5. 経時的薬物溶出パターン

次いで、溶出パラメータを用いて計算した経時的溶出率について、個体間と製剤間の比較を行った。

Fig. 6に示すように、テオロン錠からの薬物溶出については、投与初期の零次溶出速度が若干小さくなる場合もみられるが、溶出パターンの個体間変動は比較的小さい。一方、溶出速度は徐放性製剤として比較的速やかであり、4~5時間で約90%、8時間で溶出はほぼ完了

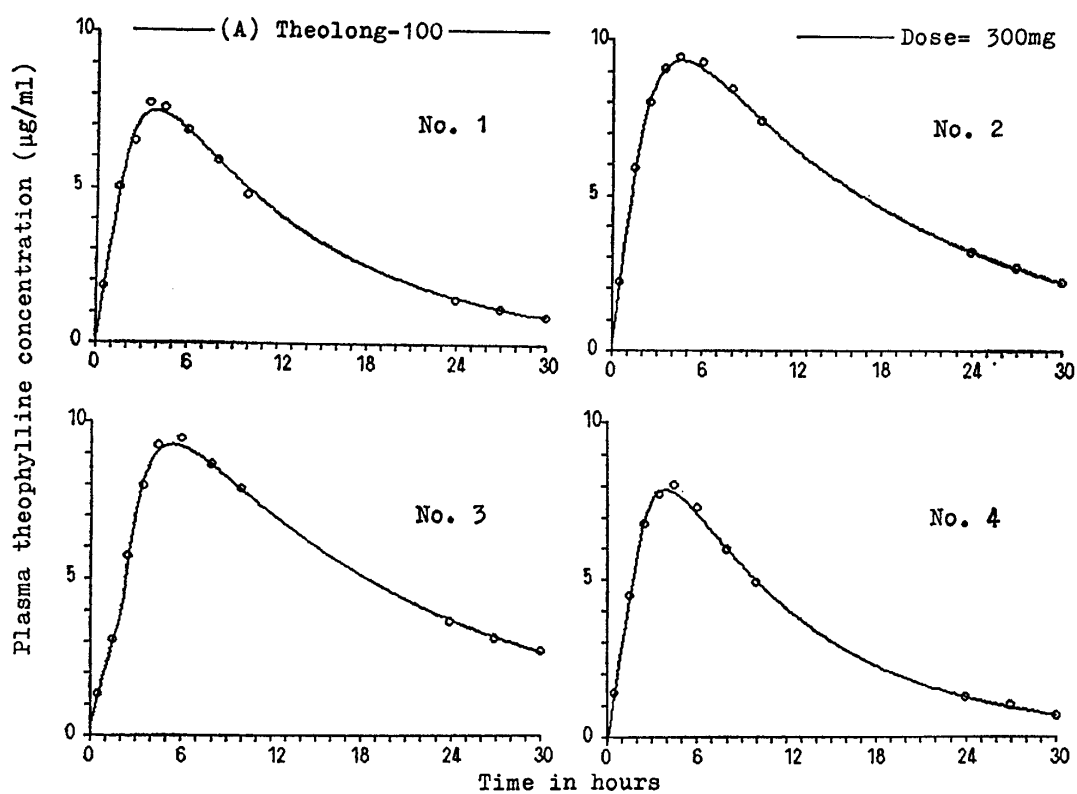


Fig. 5(A). Estimation of the Drug Release Parameters by Fittings of Plasma Level Data (○) to the Mathematical Model and Individual Plasma Level Curves —, Simulated by using the estimated parameters

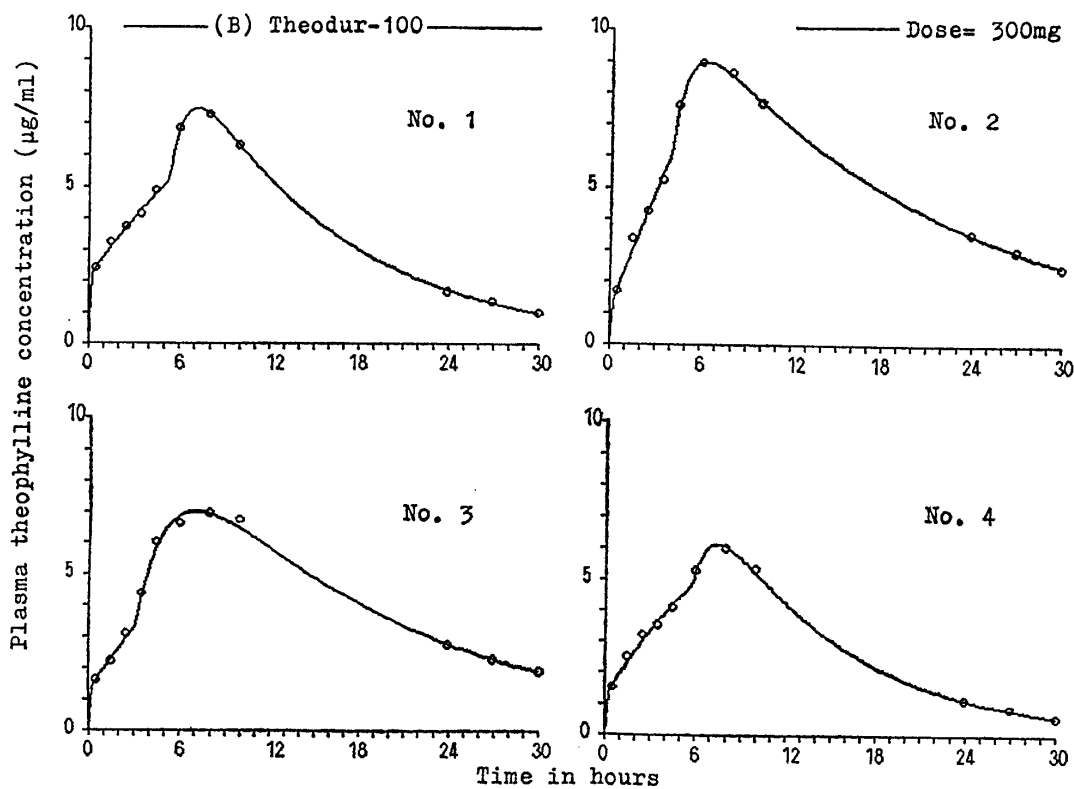


Fig. 5(B). Estimation of the Drug Release Parameters by Fittings of Plasma Level Data (○) to the Mathematical Model and Individual Plasma Level Curves —, Simulated by using the estimated parameters

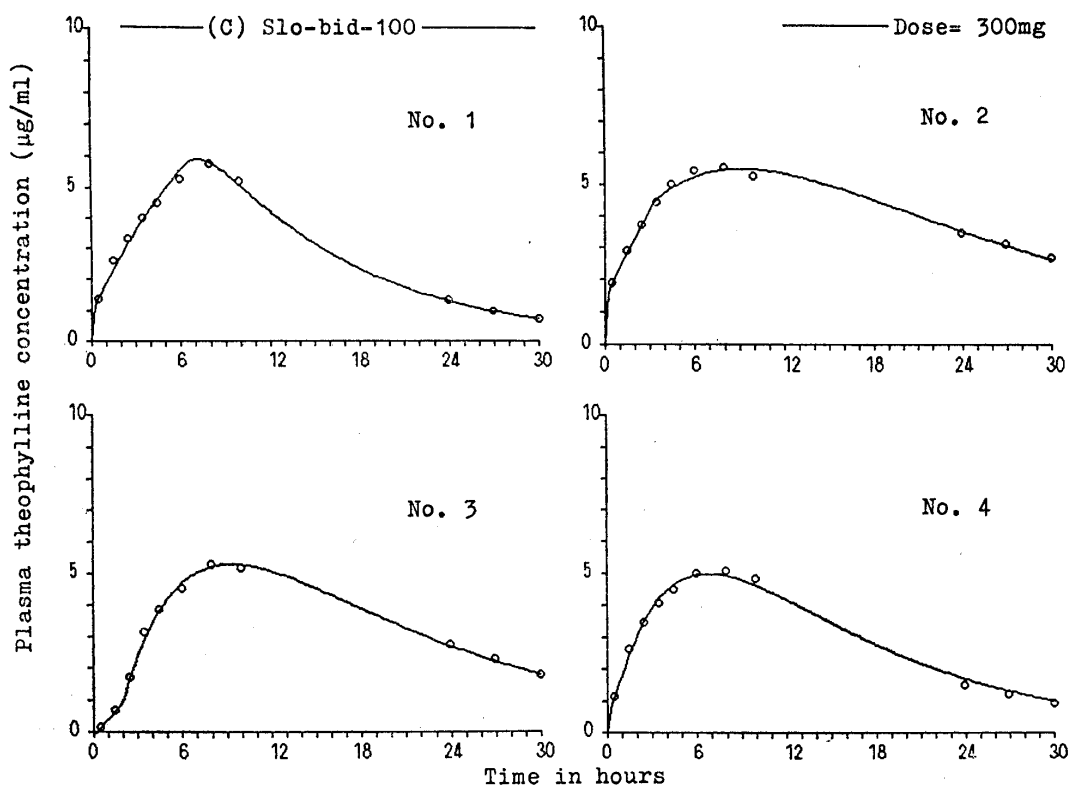


Fig. 5(C). Estimation of the Drug Release Parameters by Fittings of Plasma Level Data (○) to the Mathematical Model and Individual Plasma Level Curves —, Simulated by using the estimated parameters

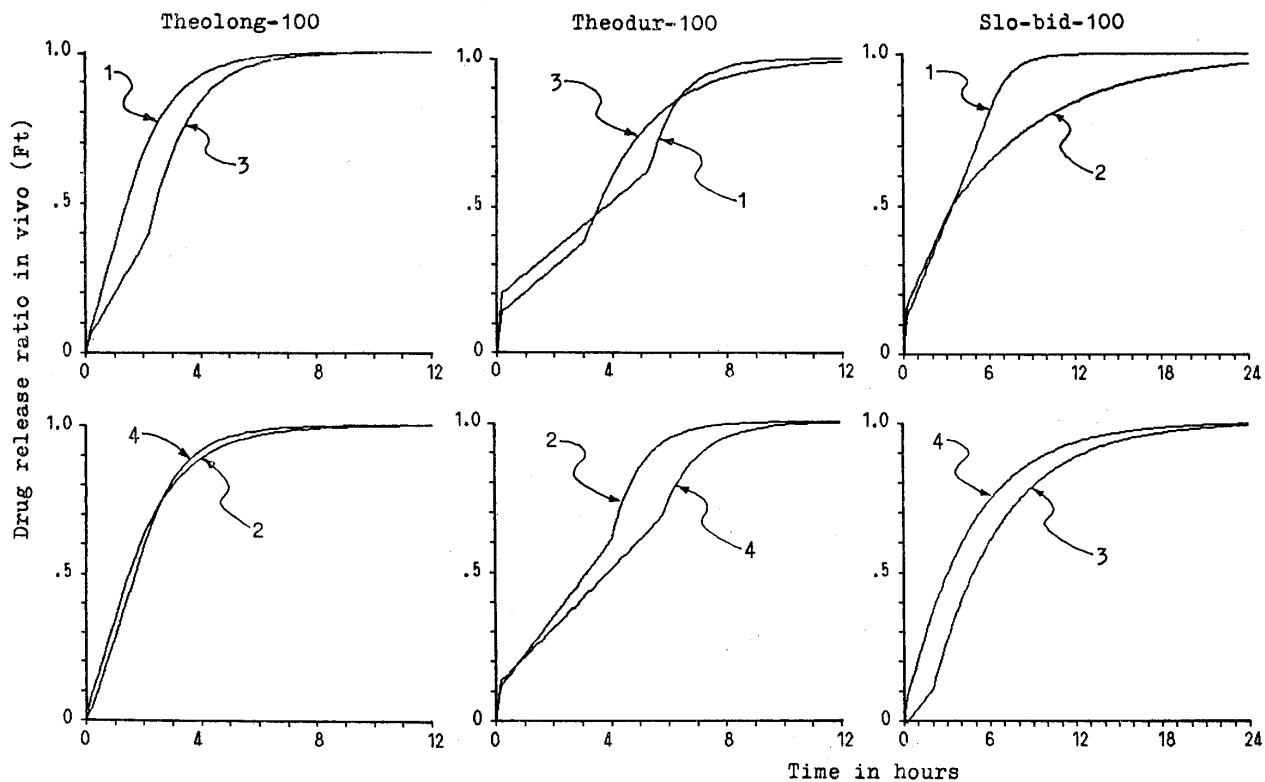


Fig. 6. Individual Drug Release Profiles *in vivo* of Theophylline after Single Oral Dose of Each Sustained-release Preparation (Dose=300mg) Numbers of the curve represent the subject numbers.

するとみなされた。

この値は森下, 永井ら¹⁾の報告とよく一致している。

テオドール錠では, 投与初期の速やかな溶出に続いて一定速度の溶出となり, 次いで 3~5.7 時間以降は 1 次の溶出となるが, この零次から 1 次への溶出パターンの変化は錠剤の崩壊時間に関連していると考えられる。そして *in vivo* における崩壊性のバラツキが溶出パターンの変動に影響していると思われるが, 薬物溶出はいずれの場合もほぼ 10—12 時間程度続くとみなされた。

スロービッドからの薬物溶出は, メインプロセスが零

次(被験者-1)または 1 次速度(被験者-4)として, どちらかに傾く場合がある。そして薬物溶出は長時間続く傾向があり, 被験者 4 名中 3 名では 12 時間で 85—90% 溶出するとみなされるが, 10 時間で溶出が完了する例(被験者-1)もあって, 溶出パターンの個体間変動は他の 2 製剤に比べてより大きいように思われた。

なおスロービッドからの薬物吸収速度はテオドール錠に比べて, より遅いとの報告⁵⁾があり, また唾液中濃度測定値から Wagner-Nelson の方法⁴⁾に基づいて算出したスロービッドの経時的吸収率が, 12 時間で約 80% を示

Table 2. Kinetic Parameters of Drug-release *in vivo* from Sustained-release Theophylline Preparations

Preparations	Subject No.	ST ^{a)} (hr)	K ₀ (1/hr)	T ₀ ^{b)} (hr)	K ₁ (1/hr)	Release-ratio		Fraction absorbed
						F ₀ ^{c)}	F _t ^{d)}	
Theolong -100	1 (Z)	-0.04	0.3385	1.47	0.7176	0.014	0.511	0.895
	2 (H)	-0.07	0.3224	1.42	0.6024	0.023	0.480	1.035
	3 (Ts)	-0.20	0.1625	2.15	0.7190	0.033	0.382	1.043
	4 (B)	0.08	0.3088	2.06	0.7979	0	0.611	1.054
	Mean	-0.06	0.2831	1.78	0.7092	0.018	0.496	1.007
	S.D.	0.12	0.0813	0.38	0.0805	0.014	0.094	0.075
	s ²	0.014	0.0066	0.14	0.0065	0.0002	0.009	0.006
Theodur -100	1 (Z)	-2.23	0.0831	5.29	0.9573	0.185	0.625	0.996
	2 (H)	-0.72	0.1283	3.99	0.9630	0.092	0.604	0.966
	3 (Ts)	-1.45	0.0846	3.05	0.4610	0.123	0.381	0.893
	4 (B)	-1.17	0.0985	5.75	0.8046	0.115	0.682	0.979
	Mean	-1.39	0.0986	4.52	0.7965	0.129	0.573	0.959
	S.D.	0.63	0.0210	1.23	0.2354	0.040	0.132	0.045
	s ²	0.40	0.0004	1.51	0.0554	0.0016	0.017	0.002
Slo-bid -100	1 (Z)	-0.82	0.1181	6.28	0.7393	0.097	0.839	0.835
	2 (H)	-1.26	0.1085	3.32	0.1345	0.137	0.497	0.858
	3 (Ts)	0.29	0.0616	1.98	0.2042	0	0.104	0.843
	4 (B)	-0.29	0.1605	0.99	0.2249	0.047	0.205	0.897
	Mean	-0.52	0.1122	3.14	0.3257	0.070	0.411	0.858
	S.D.	0.67	0.0406	2.30	0.2784	0.060	0.330	0.028
	s ²	0.45	0.0016	5.29	0.0775	0.0036	0.109	0.0008

a) Starting time of drug-release.

b) Ending time of zero-order rate process. K₀ and K₁ represent a zero-order and a first-order rate constant, respectively.

c) Fraction rapidly released initially after an oral dose. $F_0 = K_0 \times (-ST)$

d) Fraction released at T₀ hours after an oral dose. $F_t = K_0 \times (t_0 - ST)$

したとの報告⁹⁾がある。

各製剤の溶出パラメータについては、Table 2 に被験者ごとのパラメータとその平均値及び分散 (s^2) を示した。なお各製剤の相対吸収率の平均値はテオロング錠の場合 1.0 で極めて良好、テオドール錠は 0.96、スロービッドでは 0.86 で若干低い値を示した。

ま と め

徐放性テオフィリン製剤の空腹時単回投与後の血中濃度をシミュレーションするための体内動態モデルの設計を試みたが、今回試験した 3 製剤 (テオロング錠, テオドール錠, スロービッド) について、いずれの場合も同一の数学的モデルによって適切に血中濃度をシミュレーションすることが可能であった。

次いで、評価された溶出パラメータを用いて計算した経時的溶出率について、個体間及び製剤間の比較を行ったが、製剤間で溶出速度に著しい差がみられた。

テオロング錠では薬物溶出の個体間変動は小さいが、溶出速度は徐放性製剤として比較的速やかである。

スロービッドでは溶出が長時間続く傾向があるが、溶出パターンの個体間変動が他の 2 製剤に比べて、より大きいように思われた。

テオドール錠では、*in vivo* における錠剤の崩壊性が

溶出の個体間変動に影響していると思われるが、今回の空腹時単回投与の試験結果からは、薬物溶出はほぼ 10—12 時間続き、1 日 2 回の服用法に対して、より適切な剤形とみなされた。

文 献

- 1) 森下真莉子, 永井恒司, 石崎高志, 菅沼利之, 串田桂子, 峰岸明美: アレルギー, **35**, 1099 (1986).
- 2) 根本俊彦, 杉内政巳, 福岡圭介, 菅原茂: Prog. Med., **7**, 1371 (1987).
- 3) 随念雅代, 坂東敏彦, 坪内孝治, 原田雅人, 見奈美秀蔵: 病院薬学, **13**, 352 (1987).
- 4) J.G. Wagner and E. Nelson: J. Pharm. Sci., **53**, 1392 (1964).
- 5) K. Yamaoka, T. Nakagawa, H. Tanaka, M. Yasuhara, K. Okumura, R. Hori: J. Pharmacobio-Dyn., **8**, 246 (1985).
- 6) L. Hendeles, R.P. Iafrate, M. Weinberger: Clin. Pharmacokinet., **9**, 95 (1984).
- 7) 中園直子, 岩奥玲子, 中野真汎, 大西功悦, 栢野正則: 薬学雑誌, **105**, 760 (1985).
- 8) 森下亘通, 朝野芳郎, 長谷川二郎, 根本俊和, 桑原英真, 土屋 智, 小林節雄: 臨床薬理, **16**, 705 (1985).
- 9) 中園直子, 猪爪信夫, 岩奥玲子, 中野真汎: 臨床薬理, **17**, 551 (1986).