

PK/PD Analysis of Controlled-Release Diltiazem Formulations

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교 병원 임상약리실, *서울대학교 병원 임상시험센터

유경상, 정인숙*, 한성희*, 장인진, 신상구, 박찬웅

국내에서 개발 중인 새로운 서방형 diltiazem 제제의 약동학 및 약력학적 특성을 검토하고자, 건강한 자원자 12명에게 각각 1주 간격으로 시험제형 90mg, 180mg, 240mg 캡슐과 비교제형으로 기존의 서방제형(Diltelan® 180mg캡슐)을 경구 투여 후 48시간까지 혈장 농도 및 심전도상의 변화를 관찰하였다. Diltiazem의 혈장 농도는 HPLC로 측정하였고, 심전도는 analog-digital 변환기를 이용하여 lead II의 PQ, QT 간격을 심전도 분석 프로그램으로 분석하였으며, 약동학 및 약력학적 파라미터는 non-compartmental model, spline function 및 mixed-effect model을 이용하여 산출하였다.

시간에 따른 농도 및 효과, 그리고 농도에 따른 효과를 심전도 파라미터별로 분석한 결과 180mg 용량군 및 240mg 용량군에서 혈중 농도와 PQ 간격 사이에 상관 관계를 보였으며 hysteresis 또는 proteresis 양상은 보이지 않았다.

약동학적 분석 결과 90mg 캡슐 투여 후 시간에 따른 농도는 투약 후 3시간 경의 단일 peak와 이후의 monophasic decay 양상을 보였으나, 180mg 및 240mg 제형에서는 각각 투여 직후(1시간

	AUC [ng·hr/ml]	Cmax [ng/ml]	Tmax [hr]	$t_{1/2\beta}$ [hr]	AUC/Dose ratio
90mg Mean	886.04	79.80	3.50	5.92	9.84
SEM	366.90	34.35	0.87	1.05	4.08
180mg Mean	3487.15*	234.97*	7.45	6.48*	19.37*
SEM	1206.59	75.57	1.92	0.98	6.70
240mg Mean	3635.62	222.61	8.55	6.96	15.15
SEM	1037.61	64.15	0.89	0.85	4.32
Reference 180mg Mean	2148.37	89.38	10.38	8.51	11.94
SEM	758.90	31.24	4.00	2.03	4.22

(SEM=standard error of the mean)

* : significantly different from those of the reference formulation by paired t-test($p < 0.05$)

이내) 및 6~10시간 경에 이중 peak를 보였다. Spline function을 이용하여 산출한 약동학적 파라미터들도 유사한 결과를 나타내었다.

시험 제제는 기존의 타 diltiazem 서방 제형과 비교시 다소 빠른 용출속도 외에는 유사한 양상의 *in vitro* 용출 특성을 가졌음에도 불구하고 *in vivo* 파라미터인 C_{max} 및 AUC는 1.5배 이상의 유의한 차이를 보였다. 따라서 서방형 제제의 임상적 효용성 평가시 약동학/약력학적 임상 연구가 반드시 이루어져야 할 것으로 사료되었다.