

## 엽산으로 유도된 신장장애 가토에서 정맥투여시 딜티아젬과 활성대사체인 데아세틸딜티아젬의 약물동태

최준식 · 범진필\*

조선대학교 약학대학, \*조선간호대학

### Pharmacokinetics of Diltiazem and Deacetyldiltiazem after Intravenous Administration of Diltiazem in Rabbits with Folate-induced Renal Failure

Jun Shik Choi and Jin Pil Burm\*

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

\*Chosun Nursing College, Kwangju 501-140, Korea

Diltiazem inhibits calcium channels and leads to vascular smooth muscle relaxation and negative inotropic and chronotropic effects in the heart. Diltiazem (DTZ) is almost completely absorbed after oral administration, but its bioavailability is reduced because of considerable hepatic first-pass metabolism. The main metabolite of DTZ is deacetyldiltiazem. The purpose of this study was to report the pharmacokinetic changes of DTZ and its metabolite, deacetyldiltiazem (DAD) after intravenous administration of diltiazem to control rabbits and rabbits with mild and medium folate-induced renal failure (FIRRs). The area under the plasma concentration-time curves (AUC) of DTZ were significantly increased in mild and medium FIRRs. The metabolite ratio of the DAD to DTZ were significantly decreased in mild and medium FIRRs. The elimination rate constant ( $\beta$ ) and total body clearances (CL<sub>t</sub>) of DTZ were significantly decreased in mild and medium FIRRs. These findings suggest that the hepatic metabolism of diltiazem was inhibited and CL<sub>t</sub> and  $\beta$  of DTZ were significantly decreased in mild and in rabbits with medium folate-induced renal failure.

□ Keywords – Diltiazem, Deacetyldiltiazem, Pharmacokinetics, Folate-induced renal failure

각종 질병상태에서 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설은 건강인과 비교해 볼 때 다르게 나타난다. 따라서 신장장애 환자에서는 약물의 투여용량 및 투여간격등을 환자 개개인에 맞게 조절해야 한다.

Diltiazem (DTZ)은 칼슘채널차단제로서 혈관이완작용이 있어 고혈압, 협심증 및 부정맥 치료<sup>1)</sup>에 널리 사용하고 있다. DTZ는 혈청 중 칼슘농도의 변화없이 세포외액에 있는 칼슘이 심근세포와 혈관 평활근 세포막을 통과하는 통로를 차단하고 심장근육과 혈관평활근의 수축과정을 차단하여 심장 수축력을 감소시키고 전신의 동맥과 관상동맥을 이완시켜 혈관을 이완하며 또한 신혈관을 이완하여 신장으로 혈액

유입을 증가시키고 사구체여과율과 신나트륨 배설을 증가시켜 신장 혈압을 저하시키므로 고혈압에 1차 선택약으로 사용한다<sup>2-5)</sup>. DTZ는 경구투여 시 투여량의 약 80%가 신속하게 소장을 통해 흡수되지만 간 초회통과효과 때문에 생체이용률이 낮고 분포용적과 단백결합능력은 큰편이다.<sup>6,7)</sup> DTZ는 간에서 주 대사물인 deacetyldiltiazem (DAD)으로 대사된 후 O-demethylation 및 N-demethylation이 일어난다. 이어서 DTZ의 대사체들은 간에서 glucuronide 및 sulfate와 포합반응이 일어난다.<sup>8,9)</sup>

저자 등은 신장장애 정도에 따른 DTZ의 연구가 거의 없으므로 엽산에 의한 신장장애시 DTZ와 그 주 대사체인 DAD의 혈장농도, 분포용적, 반감기, 생체이용률 및 전신 클리어런스 등 약물동태를 연구 검토하여 임상에서 안전하고 효율적인 투여계획을 위한 기초 자료로 활용하고자 한다.

교신저자: 범진필

광주광역시 동구 서석동 280번지

TEL: 062-223-2071, FAX: 062-231-7315

### 실험방법

#### 시료, 시약 및 기기

Diltiazem은 한일약품 (Seoul, Korea)에서 구입하였으며 alloxan 및 HPLC 분석시 내부표준물질로 사용한 imipramine은 Sigma (St. Louis, MO) 제품을 사용하였다. Tert-butylmethylether와 ammonium bromide는 Aldrich (Milwaukee, U.S.A.) 제품을, triethylamine은 Junsei이화학제품 (Kyoto, Japan)을, 그리고 methanol과 acetonitril은 Merck (Darmstadt, Germany) 제품을 사용하였다.

HPLC System은 Shimadzu (Kyoto, Japan)의 liquid chromatograph pump (LC-10AD), autoinjector (SIL-10A), UV-Vis detector (SPD-10A) 그리고 Communications Bus Module (CBM-10A), C<sub>18</sub> column을 사용하였고, syringe pump는 Sage Instruments (Boston, MA)의 Model 341B를, vortex mixer는 Scientific Industries (Bohemia, N.Y.) 그리고 centrifuge는 Abbot (TM, U.S.A) 기기를 사용하였다.

#### 실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 웅성 토끼를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄, 4 ml/kg을 피하 주사하여 마취시켜 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에칠렌관을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린 (75 U/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 등속주입 펌프를 통하여 보충해 주었다.

#### 신장장애 및 임상화학 검사

토끼 6 마리를 1 군으로 하여, 실험 24 시간 전에 0.3 M 탄산수소나트륨용액에 5% 엽산을 제조한 후 경증 신장장애군 (Mild Renal Failure군)은 75 mg/kg을 중등도 신장장애군 (Medium Renal Failure군)은 150 mg/kg을 각각 귀정맥에 서서히 투여하여 실험동물을 만들었다. 신장장애가토의 신장 및 간의 임상화학적 검사는 photometer 5010 (Boheringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany)을 이용하여 혈장내 GOT, GPT, BUN 및 creatinine 등을 측정하였다.

#### 약물투여 및 시료채취

DTZ를 증류수에 용해시켜 3 mg/kg을 귀정맥을 통해 정맥내주사 (3 ml/kg)하였다. 혈액은 1, 7, 15, 30 분, 1, 2, 4, 6, 9, 12 및 24 시간에 1.5 ml를 채혈하여 12,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장 0.5 ml를 취해 분석시까지 냉동 보관하였다.

#### DTZ 및 DAD의 HPLC 분석

혈장중 DTZ 및 DAD 분석은 Goebel<sup>(10)</sup> 등의 방법을 수정하여 측정하였다. 채취한 혈장에 내부표준물질인 0.25% imipramine 0.2 ml와 tert-butylmethylether 5 ml를 가하고 vortex mixer로 5분 동안 추출하였다. 이 혼합액을 3,000 rpm에서 5분간 원심분리한 다음 유기 용매층 4.5 ml를 다른 시험관으로 옮기고 0.01 N-염산 0.3 ml를 넣고 vortex mixer 로 2분간 용해시킨 후 5분간 원심분리하였다. 상층액은 버리고 수층 50 µl를 주입하였다. 검량곡선은 DTZ와 DAD 25, 50, 100, 200, 400 및 800 ng/ml 해당량을 각 시험관에 40 µl씩 넣어 질소기류하에서 증발시킨 후, 정상 가토에서 채취한 혈장 0.5 ml를 가하여 vortex mixer로 2분 동안 녹인 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하여 검량곡선을 작성하였다.

HPLC 조건은 칼럼은 µ-bondapack C<sub>18</sub> column을, mobile phase는 methanol : acetonitril : 0.04 M ammonium bromide : triethylamine (24:31:45:0.1 v/v/v/v, pH 6.43) 비율로 섞고 degas한 후 사용하였으며, flow rate는 1.5 ml/min으로 UV 흡광도 237 nm에서 측정하였다. 혈장 중 DTZ, DAD 및 내부표준물질의 분리가 양호하였다.

#### 약물동태학 분석

DTZ 및 DAD의 약물동태학 파라메타는 비선형 최소자승회귀 (nonlinear least square regression) 분석인 MULTI program으로 분석하였다. DTZ 및 DAD의 혈중농도 추이는 2-exponential decay model에 잘 fitting 되었다. 약물동태학 파라메타는 다음식으로 구하였다.

$$t_{1/2} = 0.693 / K_{el} \quad V_{dss} = CL_t / K_{el}$$

$$CL_t = \text{Dose} / \text{AUC} \quad \text{AUC} = \text{Trapezoidal rule}$$

#### 통계처리

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 unpaired Student's t-test로 적용하여 정상상태와 비교해 p 값이 0.05 보다 적을 때 유의성 있는 것으로 컴퓨터로 처리하였다. 모든 data는 평균값 ± 표준편차(S.D.)로 나타내었다.

### 실험결과

#### 신장장애시 임상학적 검사치

엽산으로 유도된 경증 및 중등도 신장장애가토의 임상화학 검사치는 Table 1과 같다. 혈중 크레아티닌농도는 정상상태에서 1.65 ± 0.27 mg/ml이었으며, 경증 및 중등도 신장장애시 각각 2.78 ± 1.24 및 4.24 ± 1.28 mg/ml로 각각 유의성 (p < 0.01 및 p < 0.05)있게 증가하였

**Table 1. Serum chemistry data in rabbits with folate-induced renal failure**

Parameter	Normal	Mild renal failure	Medium renal failure
Scr (mg/dl)	1.65 ± 0.27	2.78 ± 1.24*	4.24 ± 1.28**
BUN (mg/dl)	13.4 ± 3.15	26.4 ± 5.27**	34.6 ± 8.98**
sGOT (unit/dl)	43.3 ± 6.14	45.2 ± 3.41	38.7 ± 4.20
sGPT (unit/dl)	61.9 ± 9.73	63.4 ± 5.59	62.4 ± 9.88

Mean ± S.D (n=6) \*p<0.05, \*\*p<0.01, Scr, Serum creatinine concentration; BUN, Blood urea nitrogen.

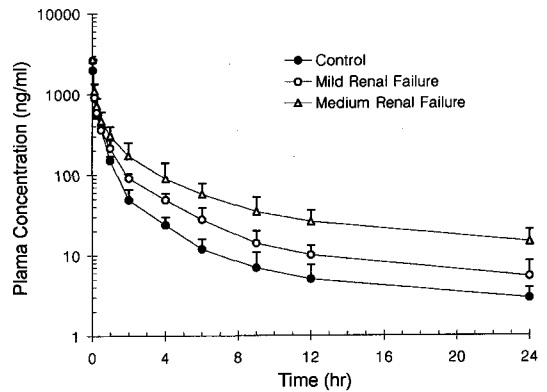
다. BUN농도는 정상상태에서 13.4±3.15 mg/ml이었으며, 경증 및 중등도 신장장애시 각각 26.4±5.27 및 34.6±8.98 mg/ml으로 유의성 (p<0.01)있게 크게 증가하였다. sGOT, sGPT치는 염산으로 유도된 경증 및 중등도 신장장애에서 영향을 주지 않았다. 따라서 경증 및 중등도 신장장애가토에서 신장장애가 나타났음을 알 수 있었다.

**DTZ 및 DAD의 혈중농도**

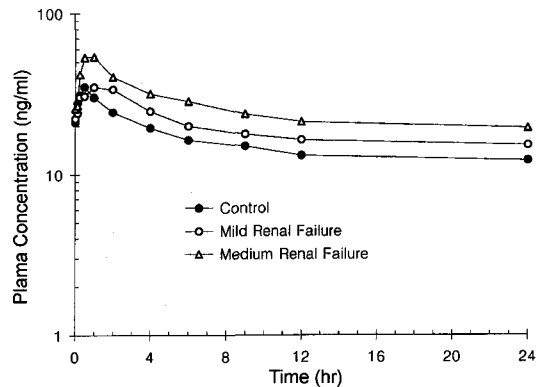
염산으로 유도된 신장장애가토에서 DTZ 및 그 대사체인 DAD의 평균혈중농도는 각각 Fig. 1 및 2와 같다. 혈중농도 추이는 2-exponential decay를 나타내고 있으며, 경증 및 중등도 신장장애 가토에서 정상가토에 비해 혈중농도가 각각 유의성 (p<0.05 및 p<0.01) 있게 증가하였다.

**약물동태학적 파라메타**

염산으로 유도된 신장장애가토에서 DTZ의 혈중농도를 2-compartment model를 적용하여 비선형 최소화승회귀분석한 약물동태학 파라메타는 Table 2와 같다. 소실속도정수(β)값은 정상가토에서 0.114±0.027 hr<sup>-1</sup>이



**Fig. 1. Plasma concentration-time profiles of diltiazem after intravenous administration (3 mg/kg) to rabbits with folate-induced renal failure. Bars represent Mean±S.D. (n=6).**

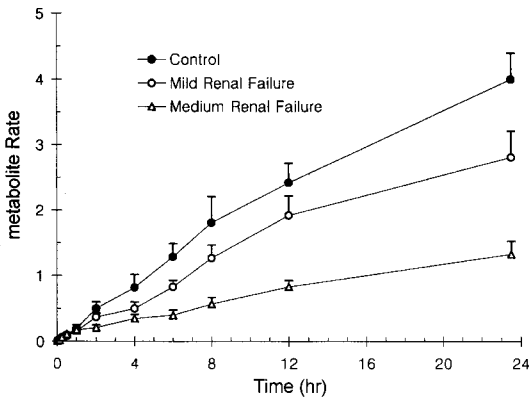


**Fig. 2. Plasma concentration-time profiles of deacetyl-diltiazem after intravenous administration of diltiazem (3 mg/kg) to rabbits with folate-induced renal failure. Bars represent Mean±S.D. (n=6).**

**Table 2. Pharmacokinetic parameters of diltiazem after intravenous administration of the drug to rabbits with folate-induced renal failure**

Parameter	Normal	Mild renal failure	Medium renal failure
α (hr <sup>-1</sup> )	1.893 ± 0.213	1.451 ± 0.288	1.404 ± 0.123
β (hr <sup>-1</sup> )	0.114 ± 0.027	0.094 ± 0.015	0.084 ± 0.019*
K <sub>12</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.487 ± 0.087	0.503 ± 0.104	0.672 ± 0.123*
K <sub>21</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.160 ± 0.047	0.153 ± 0.034	0.188 ± 0.034
K <sub>10</sub> (hr <sup>-1</sup> )	1.361 ± 0.481	0.889 ± 0.145*	0.627 ± 0.122**
t <sub>1/2β</sub> (hr)	6.10 ± 1.48	7.39 ± 1.11	8.25 ± 1.47*
Vdss (L/kg)	12.5 ± 3.47	14.4 ± 2.85	12.4 ± 2.98
CLt (L/hr/kg)	3.48 ± 0.57	2.47 ± 0.47*	1.45 ± 0.34**
AUC (ng/ml · hr)	863 ± 147	1217 ± 211*	2070 ± 309**

Mean±S.D (n=6), \*p<0.05, \*\*p<0.01, α, distribution rate constant; β, elimination rate constant; K<sub>12</sub>, distribution rate constant for transfer of drug from central to peripheral compartment; K<sub>21</sub>, distribution rate constant for transfer of drug from peripheral to central compartment; K<sub>10</sub>, elimination rate constant from central compartment; t<sub>1/2β</sub>, half life; Vdss, volume of distribution at steady state; CLt, total clearance; AUC, area under the plasma concentration-time curve.



**Fig. 3.** Metabolite rate of diltiazem after intravenous administration (3 mg/kg) to rabbits with folate-induced renal failure. Bars represent Mean±S.D. (n=6) Metabolite rate=concentration of deacetyldiltiazem÷concentration of diltiazem

었으며 중등도 신장장애가토에서  $0.084 \pm 0.019 \text{ hr}^{-1}$ 로 유의성 ( $p < 0.05$ )있게 감소하였으며,  $\beta$ 상의 반감기( $t_{1/2\beta}$ )는  $6.10 \pm 1.48 \text{ hr}$ 에서  $8.25 \pm 1.47 \text{ hr}$ 으로 유의성 ( $p < 0.05$ )있게 증가하였다. 전신클리어런스(CL)는 정상가토에서  $3.48 \pm 0.57 \text{ L/hr/kg}$ 이었으며 경증 및 중등도 신장장애가토에서 각각  $2.47 \pm 0.47 \text{ L/hr/kg}$ 과  $1.45 \pm 0.34 \text{ L/hr/kg}$ 으로 각각 유의성 ( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ )있게 감소하였다. 그러나 분포용적에는 유의성있는 차이가 없었다. 그 결과 혈장농도곡선하면적(AUC)이  $863 \pm 147 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 에서  $1217 \pm 211 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 과  $2070 \pm 309 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 으로 각각 유의성( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ )있게 증가하였다. 주 대사체인 DAD의 약물동태학 파라메타는  $\beta$ 값은 정상가토에서  $0.068 \pm 0.013 \text{ hr/ml}$ 이었으며 중등도 신장장애가토에서 각각  $0.043 \pm 0.015$ 으로 유의성 ( $p < 0.05$ )있게 증가하였으며,  $t_{1/2\beta}$ 는  $10.2 \pm 2.45 \text{ hr}$ 에서 각각  $16.1 \pm 3.24 \text{ hr}$ 으로 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다.

**DAZ의 대사분율**

엽산으로 유도된 신장장애가토에서 혈장에서 주 대사체인 DAD의 혈장농도를 DTZ농도로 나눈 혈액 채취시간에 따른 대사분율은 Fig. 3과 같았다. 정상가토에서 24시간까지 평균 대사율은  $1.13 \pm 0.38$ 이었으며, 경증 및 중등도 신장장애가토에서 각각  $0.71 \pm 0.13$ ,  $0.37 \pm 0.078$ 로, 정상가토에 비해 신장장애로 대사가 각각 63%, 33% 유의성( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ )있게 감소하였다.

**고 찰**

DTZ는 지용성이며 광범위하게 체내조직으로 분포되

므로 분포용적이 크고 초회통과대사를 받아 생체이용률의 개체간 변동률이 크며 장간순환을 하는 약물이다<sup>11)</sup>. 또한 간, 신장 혈류를 증가시키는 약물이므로 신장과 간장장애에서 약물동태에 미치는 영향이 크다. DTZ는 간에서 가수분해에 의해 주대사물인 DAD로 대사된 후 차례로 O- 및 N-demethylation이 일어난다. 이어서 DTZ의 대사체들은 glucuronide와 sulfate와 포함 반응이 일어난다<sup>8,9)</sup>.

엽산으로 유도된 경증 및 중등도 신장장애가토에서 DTZ의 혈장농도와 AUC가 각각 유의성( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ )있게 증가하였다. 이는 신장장애로 DTZ의 전신클리어런스가 유의성( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ )있게 감소하였기 때문으로 사료된다.

Tawashi 등<sup>12,13)</sup>은 DTZ를 급성 및 만성 신부전환자에게 경구투여시 간에서 초회통과효과에 의해 투여량의 2-4%가 미변화체로 소변을 통해 배설되고 나머지는 대사체로 소변이나 담즙을 통해 배설되기 때문에 약물동태의 변화가 적다고 보고하였다. 그러나 정맥투여시는 다르게 나타났다. Lee 등<sup>14)</sup>은 uranyl nitrate로 급성신부전을 유도한 쥐에 DTZ를 투여한 결과 DTZ의 전신클리어런스는 감소하였다고 보고하였다. Kurosawa 등<sup>15)</sup>은 간경변 환자에게 DTZ를 투여한 결과 DTZ가 간세포 손상에 의해 산화적 대사가 저하되어, 혈중 DTZ가 증가하였다고 보고하였고 엽산으로 신장장애 유도시 간장애에도 주었는지를 검토하였으나 별 영향을 주지 않았고 하였다. 엽산으로 유도된 신장장애가토에서 주 대사체인 DAD의 혈장농도를 DTZ농도로 나눈 대사율은 정상가토에 비해 신장장애로 대사가 각각 63%, 33%로 유의성( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ )있게 감소하였다. Morselli 등<sup>16)</sup>은 건강한 성인 남녀에게 DTZ를 경구투여한 결과 1시간 이내에 혈중 최고농도에 도달하며 DAD의 농도는 DTZ의 15-30% 수준이었다고 하였으나, 본 실험에서는 DTZ에 대한 DAD의 대사율이 정상가토에서 6시간 이후에서 100%를 넘어섰으나 경증 및 중등도 신장장애가토에서 각각 9시간 및 24시간 이후에서 100% 수준을 넘어서 대사가 지연되었다. Yeung 등<sup>17)</sup>은 사람, 개, 토끼와 쥐에 DTZ의 대사물을 연구한 바 혈장에서 주로 M-monodemethyl DTZ (MA), deacetyl DTZ (M<sub>1</sub>) 및 N-monodemethyl diltiazem (M<sub>2</sub>)이 검출되었지만 사람과 개에서는 MA가, 토끼와 쥐에서는 M<sub>1</sub>가 가장 많았다고 보고하였다. 대사물의 반감기를 비교하면 DTZ는 N-demethyl diltiazem 과 비슷하고 DAD은 더 길다고 보고하였다<sup>18)</sup>. 활성 대사체인 DAD의 약물동태는 DTZ와 유사하였으나, DAD의 소실속도정수값은 DTZ에 비해 유의성 ( $p < 0.01$ )있게 낮았으며 반감기는 더 길었다.

이상의 결과에서 신장장애 환자의 딜티아젠평 투여시

안전하고 효율적으로 치료를 위하여 주의 깊은 TDM이 요구된다고 사료된다.

## 결 론

협산으로 유도된 경증 및 중등도 신장장애가토의 혈중 크레아티닌농도는 정상상태에서  $1.65 \pm 0.27$  mg/ml이었으며, 경증 및 중등도 신장장애시 각각  $2.78 \pm 1.24$  및  $4.24 \pm 1.28$  mg/ml으로 유의성 ( $p < 0.01$  및  $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.

DTZ 및 그 대사체인 DAD의 혈장농도는 신장장애가토에서 정상가토에 비해 혈장농도가 유의성 ( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ ) 있게 증가하였다. 전신클리어런스(CL)는 정상가토에서  $3.48 \pm 0.57$  L/hr/kg이었으며 경증 및 중등도 신장장애가토에서 각각  $2.47 \pm 0.47$  L/hr/kg과  $1.45 \pm 0.34$  L/hr/kg으로 각각 유의성 ( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ ) 있게 감소하였다. 그 결과 혈장농도곡선하면적(AUC)이 유의성( $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ ) 있게 증가하였다. 이는 신장기능의 저하 때문이라 생각된다.

주 대사체인 DAD의  $\beta_{1/2}$ 는 정상가토에서  $0.068 \pm 0.013$  hr<sup>-1</sup>이었으며 중등도 신장장애가토에서 각각  $0.043 \pm 0.015$ 으로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였으며, DAD의 혈장농도를 DTZ농도로 나눈 시간에 따른 대사분율은 정상가토에서 24시간까지 평균 대사율은  $1.13 \pm 0.38$ 이었으며, 경증 및 중등도 신장장애가토에서 각각  $0.71 \pm 0.13$  및  $0.37 \pm 0.078$ 로 신장장애로 대사가 감소하였다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2000년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 깊이 감사드립니다.

## 문 헌

1. AHFS Drug Information, AHFS, 1998; 1317-1324.
2. Scholz H. Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 10 (Suppl 3): 869-872
3. Epstein M, et al. Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1990; 16

- (Suppl 1): 10-14
4. Ruilope LM, et al. Renal effects of calcium entry blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 (Suppl 5): 979-82
5. Sterzel PB. Renal actions of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol*; 10 (Suppl 10): 17-22.
6. Eichelbaum M, et al. Clinical pharmacology of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 (Suppl 7): 963-7
7. Bianchetti G, et al. Bioavailability of diltiazem as a function of the administered dose. *Biopharm Drug Dispos* 1991; 12: 391-401
8. Homsy W, et al. Metabolism of diltiazem in hepatic and extrahepatic tissues of rabbits. *Pharm Res* 1995; 12: 609-14
9. Tsao SC, et al. Metabolite inhibition of parent drug biotransformation. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 180-2
10. Goebel KJ, Kolle EU. High performance liquid chromatographic determination of diltiazem and four of its metabolites in plasma. *Cardiovasc Drugs Ther* 1985; 345: 355-363
11. Hermann PH, et al. Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 349-352
12. Tawashi N, et al. Pharmacokinetics of intravenous diltiazem and five of its metabolites in patients with chronic failure and healthy volunteers. *Diopharm Drug Dispos* 1991; 12: 1-12
13. Tawashi N, et al. Pharmacokinetics of oral diltiazem and five of its metabolites in patients with chronic renal failure. *Biopharm Drug Dispos* 1991; 12: 95-104
14. Lee YH, et al. Decreased systemic clearance of diltiazem with increased hepatic metabolism in rats with uranyl nitrate-induced acute renal failure. *Pharm Res* 1992; 9: 1599-606
15. Kurosawa S, et al. Pharmacokinetics of diltiazem in patient with liver cirrhosis. *J Clin Pharmacol Res* 1990; 10: 311-8
16. Morselli PL, et al. Pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in man. *Diltiazem Hakone Symposium*, 78 Amsterdam-princeton Excerpta Medica, 1979; 52-68
17. Yeung PK, et al. Species comparison of pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in humans, dogs, rabbits and rats. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 1055-9
18. Hoglund P, et al. Pharmacokinetics of diltiazem and its metabolites after single and multiple dosing in healthy volunteer. *Ther Drug Monit* 1998; 11: 558-66