

## 딜티아젠프와 파크리탁셀의 약물동태학적 상호작용

최준식<sup>†</sup> · 김형중<sup>\*</sup>

조선대학교 약학대학, \*식품의약품안전청  
(2003년 7월 7일 접수 · 2003년 8월 14일 재심사 · 2003년 10월 31일 승인)

### Pharmacokinetic Interaction between Diltiazem and Paclitaxel in Rats

Jun Shik Choi<sup>†</sup> and Hyung Joong Kim<sup>\*</sup>

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

\*Korean Food and Drug Administration, Seoul 122-020, Korea

(Received July 7, 2003 · Revised August 14, 2003 · Accepted October 31, 2003)

**ABSTRACT**—The purpose of this study was to investigate the effect of coadministration (2.5, 10, 20 mg/kg) and 3 or 7 days-pretreatment (10 mg/kg) of diltiazem on the pharmacokinetic parameters of paclitaxel (50 mg/kg) given orally in rats. The plasma concentrations of paclitaxel coadministered or pretreated with diltiazem were significantly ( $p < 0.05$  at 20 mg/kg coadmin.,  $p < 0.05$  at pretreat.) increased compared to that of control, from 0.5 hr to 24 hr. Area under the plasma concentration-time curve (AUC) of paclitaxel coadministered or pretreated with diltiazem was significantly ( $p < 0.05$  at 20 mg/kg coadmin.,  $p < 0.01$  at pretreat.) higher than that of control. Peak concentrations ( $C_{max}$ ) of paclitaxel with diltiazem were significantly ( $p < 0.05$  at 20 mg/kg coadmin. and pretreat.) increased compared to that of control. Elimination rate constants ( $K_{el}$ ) of paclitaxel with diltiazem were significantly ( $p < 0.05$  at 20 mg/kg and 7 days-pretreat.) reduced compared to those of control. Half-life ( $t_{1/2}$ ) and mean residence time (MRT) of paclitaxel with diltiazem was significantly ( $p < 0.05$  at 20 mg/kg and 7 days-pretreat.) prolonged compared to those of control. Absolute bioavailability (AB%) of paclitaxel with diltiazem was significantly ( $p < 0.05$  at 20 mg/kg and 3 days-pretreat,  $p < 0.01$  at 7 days-pretreat.) increased compared to that of control. Based on these results, it might be considered that diltiazem may inhibit cytochrome P<sub>450</sub> and P-glycoprotein, which are respectively engaged in paclitaxel absorption and metabolism in liver and gastrointestinal mucosa.

**Key words**—Paclitaxel, Pharmacokinetics, Diltiazem, Drug interaction, Coadministered or pretreat

파크리탁셀은 *Taxus brevifolin*의 수피에서 분리해낸 물질로서 악성종양을 억제하는 항암 작용을 가지고 있는 물질로서 난소암, 유방암, 백혈병, 흑색증, 전립선암 등의 있으며, 그 중에서도 특히 유방암에 효과가 좋다고 보고되어 있다.<sup>1-10)</sup>

파크리탁셀은 물에 난용성 물질로써 경구투여가 어려우며,<sup>11)</sup> iv제제로 Cremophor EL™(polyethoxylated castor oil derivatives)과 무수알콜(USP)의 1:1(v/v) 비율인 혼합 제제가 시판되고 있으며 5% dextrose나 생리식염수로 희석하여 투여되고 있다.<sup>12)</sup>

P-glycoprotein은 세포막 투과에 관여하는 efflux pump 단백질로써 ATP 의존성의 약물 유출을 증가시켜 파크리탁셀을 포함하는 많은 화학요법제(chemotherapeutic agents)의 multidrug resistance에 관여할 뿐만 아니라,<sup>13-17)</sup> 소장막 투과 억제로 경구투여시 파크리탁셀의 생체이용률을 저하시켜 경구투여가 거의 불가능하게 하는 요인으로 지적되고 있다.<sup>18-21)</sup>

또한 파크리탁셀은 간에서 cytochrome-P<sub>450</sub>에 의해 주로 phase 1인 monooxygenase 대사과정을 거쳐 6 $\alpha$ -, 3-p-dihydroxypaclitaxel, 3-p, 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel 등의 대사체로 바뀌는데, 그 중 주요 대사체는 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel이다.<sup>22-26)</sup>

이상에서와 같이 파크리탁셀의 경구투여시 낮은 생체이용률은 약물의 흡수과정에서 소장에 존재하는 P-glycoprotein의 관여와 소장을 포함한 대사기관에서의 cytochrome p<sub>450</sub>(CYP3A)효소에 의한 대사가 주원인 이라고 보고되어 있다.<sup>15-21)</sup>

딜티아젠프와 베라파밀은 calcium channel blocker로서 angina, hypertension 등에 널리 사용되어지고,<sup>19-24)</sup> cytochrome p4503A(CYP3A)의 기질 혹은 억제제로 알려져 있으며,<sup>25)</sup> 또한 MDR modulator, 즉, P-glycoprotein의 억제제로 작용한다고 보고되었다.<sup>26)</sup> 또한 CYP3A와 P-glycoprotein의 기질 혹은 억제제는 서로 overlap 된다고 보고되었다.<sup>26)</sup>

Calcium channel blocker인 베라파밀이 파크리탁셀, 독소루비신 및 빈크리스틴과의 상호작용이 보고되어있다.<sup>27-29)</sup>

그러므로 파크리탁셀과 딜티아젠프를 병용 투여하면 딜티아

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 062)230-6365, E-mail : jsachoi@chosun.ac.kr

젬에 의해서 파크리탁셀의 세포내 유입을 억제하던 P-glycoprotein이 억제될 뿐만 아니라 파크리탁셀을 대사시키는 CYP 3A4도 억제되어 약물동태에 영향을 미칠 것으로 사료된다. 그러나 딜티아젬과 파크리탁셀의 병용투여시 약물동태에 미치는 영향에 관한 연구는 거의 없다. 그러므로 저자는 흰쥐에서 딜티아젬과 파크리탁셀을 경구병용투여 하였을 때의 약물동태변화와 생체 이용율에 미치는 영향을 연구 및 검토하고자 하였다.

## 실험 방법

### 시료, 시약 및 기기

파크리탁셀은 Samyang Genex Co. (Taejon, Korea)의 Taxol을, 딜티아젬은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO), saline (0.9% NaCl injectable solution)은 중외제약사 (Seoul, Korea)의 것을 사용하였으며, acetonitrile과 methanol, ether는 Merck Co.의 HPLC 등급을, 내부표준물질로 사용한 butylparaben (butylparaoxybenzoic acid)은 Sigma Co. ammonium acetate는 Merck Co. (Darmstadt, Germany) phosphoric acid는 Junsei Co. (Tokyo, Japan) 것을 0.22 µm filter는 Wattman Co. 것을 사용하였다.

기기로는 Waters의 HPLC 1515 series를, centrifugal evaporator는 Rikakikai Co., LTD (Tokyo, Japan), mechanical stirrer은 Scientific Industries, INC. (Bohemia, N.Y., USA), centrifuge는 Hanil Science Industrial Co., Ltd. (Inchun, Korea), microcentrifuge는 National Labnet (USA), refrigerated bath circulator와 rotamix는 서린 바이오사이언스 (Seoul, Korea) 것을 사용하였다.

### 실험 동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 300 g 전후의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐(일출과학, Korea)를 물과 사료를 자유로이 공급하였다. Ether로 마취한 후 고정대에 고정시킨 다음 25% 우레탄 4 ml/kg을 피하 주사하여 마취를 지속하였다. 대조 군에게 파크리탁셀 50 mg/kg을 경구투여하고, 딜티아젬 3개의 용량 중에서 AUC 값이 거의 유의성 있게 증가시킨 10 mg/kg을 선택하여 전처리 용량으로 하였다. 병용투여군에서 파크리탁셀 50 mg/kg과 딜티아젬 2.5, 10, 20 mg/kg를 경구투여하였으며 전처리군에서는 먼저 3일과 7일 동안 딜티아젬(10 mg/kg, bid)을 사료와 함께 경구 투여한 후 파크리탁셀과 딜티아젬을 동시 병용투여하였다. 정맥투여는 대퇴정맥에 폴리에틸렌 관을 통해서 2 mg/kg을 투여하였다. 흰쥐 대퇴동맥에서 폴리에틸렌

관을 삽입한 후 24시간까지 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린(75 U/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량만큼의 생리식염수를 보충해 주었다.

### 경구투여 및 혈액 채취

파크리탁셀 50 mg/kg에 tween80을 혼합하여 현탁제로 조제하였으며, 병용투여를 위해서 파크리탁셀 50 mg/kg에 딜티아젬 2.5 mg, 10 mg, 20 mg/kg과 tween80 10 µl을 각각 혼합하여 현탁제로 조제하여 경구 투여하였다. 혈액은 투여 후 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24시간에 0.6 ml를 채취하여 3000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 혈장을 취해 분석 시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

### 파크리탁셀 혈장농도 분석

혈장중 파크리탁셀 농도는 Catalin *et al.*과 Mase *et al.*<sup>30,31)</sup>의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.25 ml에 내부표준물질로 사용한 butylparaben (butylparaoxybenzoic acid) (1 µg/ml)을 100 µl씩 넣고 vortex로 1분간 혼합시켰다. tert-butylmethyl ether 4 ml를 가해 15분간 추출하고 3000 rpm에서 10분간 원심분리한다. 유기용매층 3.5 ml를 취해 40°C 질소기류하에서 증발시켰다. 증발시킨 후 이동상 300 µl를 취해 vortex와 sonication을 각 2분씩 한 후 5분간 원심분리한 다음 0.22 µm filter paper로 여과한 후 100 µl을 HPLC에 주입하였다.

### HPLC 조건 및 혈장크로마토그램

HPLC system은 Waters사의 1515 pump와 717 plus autosampler와 2487 Dual λ absorbance Detector를 사용하였으며, 파장 227 nm에서 상온에서 분리하였다. 컬럼은 Symmetry® C<sub>18</sub> 5 µm, 4.6 \* 150 mm를 사용하였다. 이동상의 조성은 ACN: MeOH: 0.05 mM Phosphoric acid=45: 10: 45 v/v/v이었다. 유속은 1.2 ml/min이었고, aufs는 0.01로 하였다. 혈장크로마토그램에서 내부표준물질인 butylparaben은 5.4분, 파크리탁셀은 7.5분 정도에서 양호하게 분리되어 나왔다.

혈중 검량곡선은 파크리탁셀 20, 50, 100, 200, 500 ng/ml 해당량을 흰쥐에서 채취한 혈장 0.25 ml에 넣은 후 내부표준물질(butylparaben) 1 µg/ml을 100 µl를 가한 후 vortex로 1분간 혼합한 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하였다.

이렇게 작성한 검량곡선은 혈액에서  $y=100x - 0.207$  ( $r=0.9973$ )로 나타내었다.

**파크리탁셀 약물동태학 분석**

경구 투여후 파크리탁셀의 혈장농도는 2-컴파트먼트 모델을 따르는 양상을 보였으며, 약물동태학적 파라메타 분석은 Lagrange 방법<sup>32)</sup>을 사용한 LAGRAN computer program을 이용하였다. 혈장농도곡선하면적(AUC)은 Trapezoidal rule을 적용하였다. 소실속도정수( $K_{el}$ )는 소실상의 4개 혈장농도의 regression에 의해 구했으며, 생물학적반감기( $t_{1/2}$ )는  $0.693/k_{el}$  식으로 산출하였다. 최고 혈장농도( $C_{max}$ )와 최고혈장농도 도달시간( $T_{max}$ )은 실제측정치를 사용하였다. 그 외 파라메타의 산출공식은 다음과 같다.

Absolute bioavailability (AB%) =

$$\frac{\text{Oral AUC}}{\text{IV AUC}} \times \frac{\text{IV dose}}{\text{Oral dose}} \times 100$$

Relative bioavailability (RB%) =

$$\frac{\text{AUC coadmin.}}{\text{AUC control}} \times 100$$

$t_{1/2}$  : half-life (hr)

$K_{el}$  : elimination rate constant ( $hr^{-1}$ )

AUC : area under the plasma concentration-time curve

AR (%) : AUC rate compared to that of control

AB : absolute bioavailability

**통계처리**

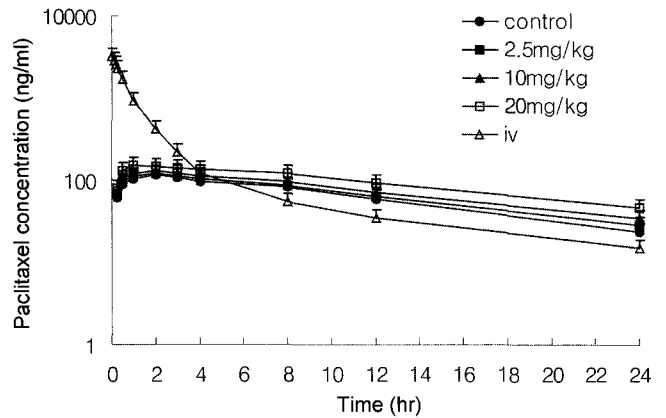
각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 Student's *t*-test를 적용하여 병용투여군과 전처리투여군을 대조군과 비교해  $p < 0.05$ 일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 처리하였다.

**실험 결과 및 고찰**

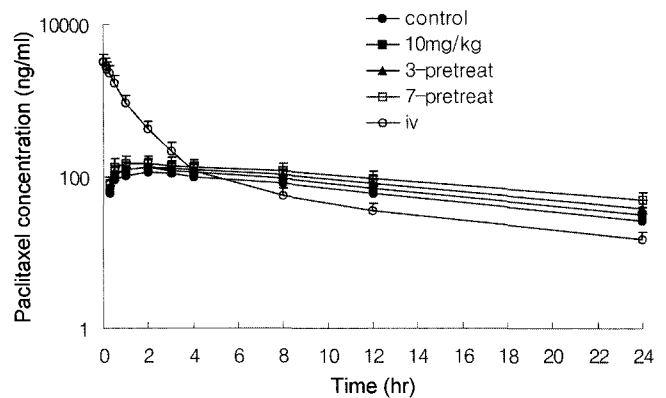
**파크리탁셀의 혈장농도**

흰쥐에서 파크리탁셀을 단독 경구투여, 딜티아젬과 병용 경구투여와 3일간 및 7일간 전처리한 후 얻은 평균 혈장농도는 Figure 1 및 Figure 2와 같았다. 혈장농도 추이는 2-exponential decay를 보여 주었다.

대조군에 비해 딜티아젬 2.5 mg/kg과 10 mg/kg을 병용 투여한 흰쥐는 증가는 되었으나 딜티아젬 20 mg/kg을 병용 투여한 흰쥐에서만 0.5시간에서 24시간까지 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다. 3일간 또는 7일간 전처리한 흰쥐에서 파크리탁셀의 혈장농도의 변화는 0.5시간에서부터 24시간까지 유의성 ( $p < 0.05$ , 3일간 전처리,  $p < 0.01$  7일간 전처리) 있게 증가되었다.



**Figure 1**—Mean plasma concentration-time curves of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (50 mg/kg) coadministered with diltiazem (2.5, 10, 20 mg/kg) and after intravenous administration of paclitaxel (2 mg/kg) in rats.



**Figure 2**—Mean plasma concentration-time curves of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (50 mg/kg) pretreated with diltiazem (10 mg/kg) for 3 days or 7 days and after intravenous administration of paclitaxel (2 mg/kg) in rats.

**파크리탁셀의 약물동태학적 파라메타**

파크리탁셀(50 mg/kg)을 딜티아젬 (2.5, 10, 20 mg/kg)과 병용경구투여한 흰쥐와 전처리 (10 mg/kg, 3일, 7일간)한 흰쥐에서 파크리탁셀의 혈장농도는 2-컴파트먼트 모델을 보였으며 분석한 약물동태학 파라메타는 Table I 및 Table II과 같았다. 정맥투여와 경구투여하여 약물동태 파라메타와 생체 이용율을 비교하였다. 혈장농도곡선하면적(AUC)은 병용투여군에서만  $3098 \pm 772$  ng/ml · hr(20 mg/kg)으로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다. 대조군에 비해 딜티아젬 전처리군에서의 혈장농도곡선하면적은 3일간 전처리군에서  $2639 \pm 659$  ng/ml · hr, 7일간 전처리군에서  $3289 \pm 823$  ng/ml · hr으로 유의성 ( $p < 0.05$ , 3일전처리,  $p < 0.01$ , 7일 전처리) 있게 증가되었다. 최고혈장농도( $C_{max}$ )는 20 mg/kg병용투여군에서만  $149 \pm 38$  ng/ml(20 mg/kg)으로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다. 그리고 대조군에 비해 전처리군에서의 최고혈장농도는 3일간 전처

**Table I—Mean Pharmacokinetic parameters of paclitaxel after oral coadministration of paclitaxel (50 mg/kg) with diltiazem in rats**

Parameters	Paclitaxel		Diltiazem coadmin.		
	IV	Control	2.5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
AUC (ng/ml · hr)	3631±907	1837±459	2030±508	2279±569	3098±772*
C <sub>max</sub> (ng/ml)		115±9	122±31	132±34	149±38*
T <sub>max</sub> (hr)		2.0±0.6	2.0±0.5	1.9±0.5	1.6±0.4
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.082±0.021	0.070±0.017	0.067±0.016	0.064±0.016	0.050±0.013*
t <sub>1/2</sub> (hr)	8.40±2.11	9.90±2.47	10.34±2.58	10.72±2.63	13.86±3.34*
MRT (hr)	7.3±1.8	15±3.75	16±4.1	16±4.3	19±5.0
AB (%)		2.1	2.2	2.5	3.5*
RB (%)		100	105	119	163

Mean S.D. (n = 6), \*p<0.05 compared to control

AUC: area under the plasma concentration-time curve

C<sub>max</sub>: peak concentration

T<sub>max</sub>: time to reach peak concentration

K<sub>el</sub>: elimination rate constant

t<sub>1/2</sub>: half-life

MRT: mean residence time

AB (%): absolute bioavailability

RB (%): comparative AUC<sub>coad</sub>/AUC<sub>po</sub>

**Table II—Mean Pharmacokinetic parameters of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (50 mg/kg) pretreated with diltiazem (10 mg/kg) for 3 or 7 days in rats**

Parameters	Paclitaxel		Diltiazem Pretreat.		
	IV	Control	coadmin. (10mg/kg)	3 days pretreat	7 days pretreat
AUC (ng/ml · hr)	3631±907	1837±459	2279±569	2639±659*	3289±823**
C <sub>max</sub> (ng/ml)		115±29	132±34	135±34	148±38*
T <sub>max</sub> (hr)		2.0±0.6	1.9±0.5	1.8±0.5	1.7±0.4
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.082±0.021	0.070±0.017	0.064±0.016	0.056±0.014	0.049±0.012*
t <sub>1/2</sub> (hr)	8.40±2.11	9.90±2.47	10.72±2.63	12.38±2.98	14.14±3.48*
MRT (hr)	7.3±1.8	15±3.75	16±4.3	18±5.4	20±5.1*
AB (%)		2.1	2.5	2.9*	3.6**
RB (%)		100	119	138	171

Mean S.D. (n=6), \*p<0.05, \*\*p<0.01 compared to control.

AUC: area under the plasma concentration-time curve

C<sub>max</sub>: peak concentration

T<sub>max</sub>: time to reach peak concentration

K<sub>el</sub>: elimination rate constant

t<sub>1/2</sub>: half-life

MRT: mean residence time

AB (%): absolute bioavailability

RB (%): comparative AUC<sub>coad</sub>/AUC<sub>po</sub>

리군에서 135±34 ng/ml, 7일간 전처리군에서 148±38 ng/ml  
으로 증가되었으나 7일간 전처리군에서만 유의성(p<0.05)이  
검증되었다.

대조군에서 소실속도정수(K<sub>el</sub>)는 0.070±0.017 hr<sup>-1</sup>인데 비  
해 딜티아젬 병용경구투여한 군에서는 20 mg/kg 병용투여군  
에서만 0.050±0.013 hr<sup>-1</sup>으로 유의성(p<0.05) 있게 감소되었  
다. 전처리군에서의 소실속도정수는 3일간 전처리군에서  
0.056±0.014 hr<sup>-1</sup>, 7일간 전처리군에서 0.049±0.012 hr<sup>-1</sup>으로

산출되어 7일간 전처리군에서만 유의성(p<0.05) 있는 증가가  
확인되었다.

반감기(t<sub>1/2</sub>)는 대조군 9.90±2.47 hr에 비해 딜티아젬 병용  
경구투여한 군에서는 20 mg/kg 병용투여군에서만 13.86±3.34  
hr으로 유의성(p<0.05) 있게 증가되었다. 그리고 대조군에 비  
해 전처리군에서의 소실반감기는 3일간 전처리군에서 12.38±  
2.984 hr, 7일간 전처리군에서 14.14±3.482 hr으로 7일간 전  
처리군에서만 유의성(p<0.05) 있게 연장되었다. 대조 군에서

평균체내체류시간(MRT)  $15 \pm 3.75$  hr에 비해 딜티아젠펙 병용경구투여한 군에서는 유의한 증가가 확인되지 않았고 7일간 전처리군에서만 유의성 ( $20 \pm 5.1$  hr,  $p < 0.05$ ) 있게 연장되었다.

대조군에서 절대적 생체이용률(AB%)은 2.1%인데 비해 20 mg/kg 병용투여군에서만 유의성(3.5%,  $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다. 그리고 대조군에 비해 3일간 전처리군에서 2.9%, 7일간 전처리군에서 3.6%로 유의성 ( $p < 0.05$  3일간처리,  $p < 0.01$  7일간처리) 있게 증가되었다.

딜티아젠펙의 병용 또는 전처리투여에 의한 파크리탁셀의 혈장농도증가, AUC증가, 생체이용률증가 등 약물동태의 영향은 소장 흡수부위에서 배라파밀이 P-glycoprotein을 억제한다는 보고<sup>28-29)</sup>와 일치하는 것으로 사료된다.

대조군에 비해서 딜티아젠펙 병용투여군에서 소실속도정수( $K_{el}$ )가 유의성 있게 감소하고, 반감기( $t_{1/2}$ )와 평균체류시간(MRT)이 유의성 있게 연장되었다는 결과는 배라파밀이 cytochrome-P<sub>450</sub>에 의해 주로 phase 1인 monooxygenase과정으로 대사가 이루어지며 파크리탁셀의 6 $\alpha$ -, 3-p-dihydroxypaclitaxel, 3-p-, 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel 등으로 대사를 억제한다는 보고<sup>27-29)</sup>와 일치하는 것으로 사료된다. 파크리탁셀의 항암요법을 받고 있는 환자가 이차적으로 항고혈압약물을 투여받게 될 경우 딜티아젠펙과 병용투여가 가능하며, 병용투여될 경우 파크리탁셀의 생체이용률을 증가시킬수 있을 것으로 사료되나 앞으로 이에 대한 인체실험이 더욱 필요하다고 사료된다.

## 결 론

파크리탁셀의 경구투여시 생체이용률을 증가시키기 위해서, 딜티아젠펙과 파크리탁셀의 병용경구투여와 전처리투여를 흰쥐에서 시도하였다. 딜티아젠펙이 파크리탁셀의 생체이용률과 약물동태 파라메타에 미치는 결과는 다음과 같다.

1. 혈장농도는 파크리탁셀(50 mg/kg)을 단독경구투여한 대조군에 비해 딜티아젠펙 20 mg/kg을 병용투여한 흰쥐와 전처리한 흰쥐에서는 0.5시간에서부터 24시간까지 유의성 ( $p < 0.05$ , 20 mg/kg병용군,  $p < 0.01$  7일 전처리군) 있게 증가되었다.

2. 혈장농도곡선하면적(AUC)은 대조군에 비해서 딜티아젠펙 병용경구투여군과 전처리투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ , 20 mg/kg병용군과 3일 전처리군,  $p < 0.01$ , 7일 전처리군) 있게 증가되었다.

3. 최고혈장농도( $C_{max}$ )는 대조군에 비해서 딜티아젠펙 병용투여군(20 mg/kg)과 7일전처리군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다.

4. 소실속도정수( $K_{el}$ )는 대조군에 비해서 딜티아젠펙 병용투여군(20 mg/kg)과 7일 전처리투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었다.

5. 소실반감기( $t_{1/2}$ )는 대조군에 비해서 딜티아젠펙 병용투여군(20 mg/kg)과 7일 전처리투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 연장되었다.

6. 평균체류시간(MRT)은 대조군에 비해서 딜티아젠펙 전처리군에서만 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 연장되었다.

7. 절대적생체이용률(AB%)은 대조군에 비해서 딜티아젠펙 병용경구투여군과 전처리투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ , 20 mg/kg병용군과 3일 전처리군,  $p < 0.01$ , 7일 전처리군) 있게 증가되었다.

이상의 결과에서 파크리탁셀을 딜티아젠펙과 병용경구투여시 대조군에 비해서 최고혈장농도증가, AUC 증가된 것은 딜티아젠펙의 P-glycoprotein의 억제를 파크리탁셀의 소장흡수가 증가된 것으로 사료되며, 소실반감기 및 평균체류시간의 연장, 소실속도정수의 감소는 파크리탁셀의 대사효소인 cytochrome P-450 3A4을 딜티아젠펙이 억제하였기 때문으로 사료된다.

## 문 헌

- 1) R.C. Donehower, E.K. Rowinsky and L.B. Grochow *et al.*, Phase I trial of taxol in patients with advanced malignancies, *Cancer Treat. Rep.*, **71**, 1171-1177 (1987).
- 2) S.S. Legha, D.M. Tenney and I.R. Krakhoff, Phase I study of taxol using a 5-day intermittent schedule, *J. Clin. Oncol.*, **5**, 1232-1239 (1987).
- 3) A.I. Einzig, H. Hochster and P.H. Wiernik *et al.*, A phase study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest. New. Drugs.*, **9**, 59-64 (1991).
- 4) W.P. McGuire, E.K. Rowinsky and N.B. Rosenheim *et al.*, Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm. *Ann. Intern. Med.*, **111**, 273-279 (1989).
- 5) A.I. Einzig, P.H. Wiernik and J. Sasloff *et al.*, Phase study and long-term follow up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma, *J. Clin. Oncol.*, **10**, 1748-1753 (1992).
- 6) A.I. Einzig, E. Gorowski and J. Sadloff *et al.*, Phase trial of taxol in patients with metastatic renal cell carcinoma, *Cancer Invest.*, **9**, 133-136 (1991).
- 7) G. Sarosy, E. Kohn and D.A. Stone *et al.*, Phase I study of taxol and granulocyte stimulation factor in patients with refractory ovarian cancer, *J. Clin. Oncol.*, **10**, 1165-1170 (1992).
- 8) P.H. Wiernik, E.L. Schwartz and A. Einzig *et al.*, Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days:

- Responses seen in metastatic melanoma, *J. Clin. Oncol.*, **5**, 1232-1239 (1987).
- 9) J.L. Grem, K.D. Tutsch and K.L. Simon *et al.*, Phase I study of taxol administered as a short iv infusion daily for 5days, *Cancer Treat. Rep.*, **71**, 1179-1184 (1987).
  - 10) E.K. Rowinsky, M.R. Gilbert and W.P. McGuire *et al.*, Sequences of taxol and cisplatin: A phase I and pharmacologic study, *J. Clin. Oncol.*, **9**, 1692-1703 (1991).
  - 11) P.B. Watkins, The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **27**, 161-170 (1997).
  - 12) V.H. Wachter, J.A. Silverman, Y. Zhang and L.Z. Benet, Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics, *J. Pharm. Sci.*, **87**, 1322-1330 (1998).
  - 13) K. Ito, H. Kusuhara and Y. Sugiyama, Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption-theoretical approach, *Pharm. Res.*, **16**, 225-231 (1999).
  - 14) A. Rahman, K.R. Korzekwa, J. Grogan, F.J. Gonzalez and J.W. Harris, Selective biotransformation of taxol to 6-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8, *Cancer Res.*, **54**, 5543-5548 (1994).
  - 15) D.S. Sonnichsen, Q. Liu, E.G. Schuetz, J.D. Schuetz, A. Pappo and M.V. Relling, Variability in human cytochrome P450 paclitaxel metabolism, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275**, 566-571 (1995).
  - 16) T. Walle, Short communication; Taxol metabolism in rat hepatocytes, *Biochem. Pharmacol.*, **46**, 1661-1664 (1993).
  - 17) D.S. Sonnichsen and M.V. Relling, Clinical Pharmacokinetics of paclitaxel, *Clin. Pharmacokinet.*, **27**, 256-269 (1994).
  - 18) J.W. Harris, A. Rahman, B.R. Kim, F.P. Guengerich and J.M. Collins, Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices : participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme, *Cancer Res.*, **54**, 4026-4031 (1994).
  - 19) C.H. Kleinbloesem, P. van Brummelen, J.A. van de Linde, P.J. Voogd and D.D. Breimer, Calcium channel blockers: Kinetics and dynamics in healthy subjects, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 742-749 (1984).
  - 20) E.M. Sorkin, S.P. Clissold and R.N. Brogden, Calcium channel blockers. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders, *Drugs.*, **30**, 182-274 (1985).
  - 21) *AHFS Drug information*, AFS. 1317-1324, (1998).
  - 22) *Physicians GenRx-Drug Information*, Mosby, 667-672, (1996).
  - 23) *Drug Facts and Comparisons*, Facts and Comparisons, Inc. (1999).
  - 24) R.F. Raspa, *et al.*, "Calcium channel blockers in the treatment of hypertension," *Am. Fam. Physician.*, **48**(3), 461-470, (1993).
  - 25) W.H., Wilson, S.E., Bates, A. Fojo, G. Bryant, Z. Zhan, J. Regis, R.E., Wittes, E.S., Jaffe, S.M. Steinberg and Herdt, J. *et al.*, "Controlled trial of dexverapamil, a modulator of multidrug resistance, in lymphomas refractory to EPOCH chemotherapy." *J. Clin. Oncol.*, **13**(8), 1995-2004, (1995).
  - 26) W.H., Wilson, C. Jamis-Dow, G. Bryant, F.M., Balis, R.W., Klecker, S.E., Bates, B.A., Chabner, S.M., Steinberg, D.R. Kohler and R.E. Wittes, "Phase I and pharmacokinetic study of the multidrug resistance modulator dexverapamil with EPOCH chemotherapy," *J. Clin. Oncol.*, **13**(8), 1985-1994, (1995).
  - 27) M. Lehnert, K. Mross, J. Schueller, B. Thuerlimann, N. Kroeger and H. Kupper, "Phase II trial of dexverapamil and epirubicin in patients with non-responsive metastatic breast cancer," *British Journal of Cancer*, **77**(7), 1155-1163 (1998).
  - 28) R. Sridhar, C. Dwivedi, J. Anderson, P.B. Baker, H.M. Sharma, P. Desai and F.N. Engineer, "Effects of verapamil on the acute toxicity of doxorubicin *in vivo*," *Journal of the National Cancer Institute*, **84**(21), 1653-1660 (1992).
  - 29) J.K. Horton, K.N. Thimmaiah, J.A. Houghton, M.E. Horowitz and P.J. Houghton, "Modulation by verapamil of vincristine pharmacokinetics and toxicity in mice bearing human tumor xenografts," *Biochemical Pharmacology.*, **38**(11), 1727-1736 (1989).
  - 30) N. Manrin, J. Catalin, M.F. Blachon and A. Durand, Assay of paclitaxel (Taxol) in plasma and urine by High Performance Liquid Chromatography, *J. Chromato. B.*, **709**, 281-288 (1998).
  - 31) H. Mase, M. Hiraoka and F. Suzuki, Determination of New Anticancer Drug, paclitaxel, in Biological Fluids by High Performance Liquid Chromatography, *Yakugaku. Zasshi.*, **114**, 351-355 (1994).
  - 32) M.L. Rocci and W.J. Jusko, LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis, *Computer Program in Biomedicine.*, **16**, 203 (1983).