

## 토끼에서 나린진이 딜티아젬과 그대사체, 디아세틸딜티아젬의 생체이용율에 미치는 영향

김형중 · 최준식\*·#

한국식품의약품 안전청, \*조선대학교 약학대학  
(Received February 24, 2005; Revised March 26, 2005)

### Effect of Pretreatment of Naringin on the Bioavailability of Diltiazem and Deacetyldiltiazem in Rabbits

Hyuong Joong Kim and Jun Shik Choi\*·#

Korean Food and Drug Administration, Eunpyung-gu, Seoul, Korea  
\*College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

**Abstract** — The purpose of this study was to investigate the effect of naringin pretreatment on the bioavailability and pharmacokinetics of diltiazem and one of its metabolites, deacetyldiltiazem, in rabbits. Pharmacokinetic parameters of diltiazem and deacetyldiltiazem were determined after oral administration of diltiazem (15 mg/kg) pretreated with naringin (1.5, 7.5 and 15 mg/kg). Absorption rate constant ( $k_a$ ) of diltiazem after oral administration of diltiazem pretreated with naringin was significantly ( $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ ) increased compared to the control group. Area under the plasma concentration-time curve (AUC) and peak concentration ( $C_{max}$ ) of the diltiazem were significantly ( $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ ) higher than those of the control. Absolute bioavailability (AB%) of diltiazem pretreated with naringin ranged from 13.5% to 18.6%, being enhanced compared to that of the control, 7.2%. Relative bioavailability (RB%) of diltiazem was 1.9~2.6 times higher than that of the control group. There was no significant change in terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) and  $T_{max}$  of diltiazem in the presence of naringin. AUC of deacetyldiltiazem pretreated with naringin was significantly ( $p < 0.05$ ) higher than ( $p < 0.05$ ) that of the control. But the metabolite ratios (MR) were significantly decreased ( $p < 0.05$ ), implying that pretreatment of naringin could be effective to inhibit the CYP 3A4-mediated metabolism of diltiazem. In this study, pretreatment of naringin significantly enhanced the oral bioavailability of diltiazem. These results suggested that the diltiazem dosage should be adjusted when it is administered with naringin or a naringin-containing dietary supplement in the clinical setting.

**Keywords** □ diltiazem, naringin, deacetyldiltiazem, bioavailability, pharmacokinetics, CYP 3A4, pretreatment, rabbits

딜티아젬은 칼슘채널차단제로서 혈관이완작용이 있어 고혈압, 협심증 및 부정맥 치료제로 널리 사용하고 있다.<sup>1)</sup> 딜티아젬은 혈청 중 칼슘농도의 변화없이 세포외액에 있는 칼슘이 심근세포와 혈관 평활근세포막을 통과하는 통로를 차단하고 심장근육과 혈관평활근의 수축과정을 차단하여 심장 수축력을 감소시키고 전신의 동맥과 관상동맥을 이완시켜 혈관을 이완하며, 또한 신 혈관을 이완하여 신장으로 혈액 유입을 증가시키고 사구체여과율과 나트륨 배설을 증가시켜 신장 혈압을 저하시키므로 동맥성 고혈압에 1차 선택 약으로 사용한다.<sup>2-5)</sup>

딜티아젬은 경구투여시 약 80%는 신속히 소장을 통해 흡수되지만 간 초회통과효과 때문에 생체이용율이 30~55%로 낮고 분포용적은 큰 편이다.<sup>6,7)</sup> 딜티아젬은 간에서 주 대사물질인 deacetyldiltiazem으로 대사된 후 O-demethylation 및 N-demethylation이 일어난다. 이어서 딜티아젬의 대사체들은 glucuronide 및 sulfate와 결합하며, 간에서 대사는 주로 CYP 3A4에 의해 일어난다.<sup>8)</sup>

CYP 3A4는 주로 생체의 간에서 존재하지만 장관강막에도 다량 존재한다.<sup>9,10)</sup> 토끼에서 딜티아젬은 간에서 주로 대사되지만 소장에서도 많이 대사되는 것으로 보고되었다.<sup>11,12)</sup> 시험관실험에서도 딜티아젬은 주로 간에서 대사되지만 소장과 신장에서도 대사를 받는 것으로 보고되었다.<sup>13)</sup>

또한 경구투여시 딜티아젬의 생체이용율은 주로 CYP 3A4대

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 062-230-6365 (팩스) 062-222-5414  
(E-mail) jsachoi@chosun.ac.kr

사효소에 의해 감소될 뿐만아니라 P-당단백질(P-glycoprotein)의 역류작용에도 영향을 받는다고 보고되었다. 예컨대 Yusa 등은 갈슘채널차단제인 베라파밀, 니칼디핀과 딜티아젠프는 P-당단백질의 다제내성(multi-drug resistant, MDR) 작용을 경쟁적으로 저해한다고 보고하였다.<sup>14)</sup> Tohru 등도 딜티아젠프는 MDR modulator이며 P-당단백질의 efflux 작용을 받는다고 보고하였다.<sup>15)</sup> P-당단백질은 secretory endothelium에 존재하며 담낭내막, 신장 세뇨관, 장관강막, 태반및 고환 등의 혈관내 분비성세포에 존재한다.<sup>16)</sup> P-당단백질은 ATP의존적 약물의 유입을 차단하는 다제내성 작용이 있다.<sup>17)</sup> 이 단백질은 악성종양세포막에도 존재하며 doxorubicin, daunomycin, vincristine, vinblastine, actinomycin D 및 paclitaxel 등 많은 약물의 세포내 유입을 억제 시킨다고 보고되었다.<sup>18-20)</sup>

Flavonoids는 많은 음식물에 있는 화합물들이다.<sup>21)</sup> 이는 생체에서 항산화작용, 항암작용, 항균작용, 항바이러스작용 및 항동맥경화작용 등 유익한 작용을 한다고 보고된바 있다.<sup>22)</sup> 그리고 이는 생체대사효소인 CYP를 조정하는 작용이 있고<sup>23-25)</sup> 다제내성 물질인 P-당단백질을 억제하는 작용도 있다고 보고하였다.<sup>25,26)</sup> 나린진 (4,5,7-trihydroxy-flavanone-7-rhamno-glucoside)은 포도 등 과일주스에 있는 주요한 flavonoid이다. 나린진은 생체에서 흡수된 후 신속히 대사되어 나린제닌(naringenin)으로 변한다.<sup>27,28)</sup> Zhang 등의 보고에 의하면 쥐에서 나린진과 병용투여할 때 퀴닌의 경구생체이용율은 17%에서 42%로 유의성 있게 증가하였다.<sup>29)</sup> 시험관내 시험에서도 나린진과 나린제닌은 CYP 3A4로 인한 퀴닌의 대사를 억제하였고,<sup>30)</sup> Caco-2 세포에서 나린진과 나린제닌으로 인해 P-당단백질의 기질인 vinblastine의 efflux를 억제하였다.<sup>31)</sup> 나린진과 나린제닌은 P-당단백질의 기질이며 CYP 3A4로 인해 대사 되는 saquinavir이 Caco-2 세포에서의 흡수를 증가하였다.<sup>32)</sup> 이상의 결과를 총괄하면 나린진 및 나린제닌은 P-당단백질과 CYP 3A4를 억제하는 작용이 있다. 따라서 나린진을 전처리한 토끼에서 딜티아젠프를 경구투여하면 나린진이 딜티아젠프의 장관막에서의 흡수를 촉진(efflux 억제)하고, 또 대사를 억제(CYP 3A4 억제)하여 딜티아젠프의 생체이용율을 증가시킬 것이라고 예측할 수 있다.

그러므로 저자 등은 나린진을 전처리한 토끼에서 딜티아젠프를 경구투여시 딜티아젠프의 생체이용율에 미치는 영향을 규명하기 위하여 토끼에 나린진을 전처리한 후 딜티아젠프를 경구투여시 딜티아젠프의 생체이용율 및 약물동태 파라메타의 변화를 검토하였다.

## 실험 방법

### 시료, 시약 및 기기

딜티아젠프와 deacetyldiltiazem은 한일약품(Seoul, Korea)에서 구입하였고, 나린진, tert-butylmethylether와 ammonium

bromide 및 imipramine(HPLC의 내부표준물질)은 Sigma-Aldrich Chemical Company(St. Louis, MO)에서, 생리식염수(0.9% NaCl injectable solution)은 중외제약사(Seoul, Korea)에서 구입하여 사용하였다. Triethylamine은 준세이화학제품(Kyoto, Japan)을, 그리고 메탄올과 아세토니트릴은 Merck(Darmstadt, Germany)사의 HPLC 등급을 사용하였다.

HPLC 기기는 Shimadzu(Kyoto, Japan)사의 liquid chromatograph pump(LC-10AD), autoinjector(SIL-10A), UV-Vis detector (SPD-10A), Communications Bus Module(CBM-10A), C<sub>18</sub> column(3.9×300 mm, 10 μm, Waters Co., Ireland), 및 syringe pump는 Sage Instruments사 (Boston, MA)의 Model 341B를 사용하였다. Vortex mixer는 Scientific Industries(Bohemia, NY)사 그리고 원심분리기는 미국 Abbot사(X-system, TM) 기기를 사용하였다.

### 실험동물 및 전처리

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand white계 수컷 토끼를 6마리씩 1군으로 하였다. 물은 자유로이 공급하면서 24시간 동안 절식시킨 후, 25% 우레탄(4 ml/kg)을 피하 주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(Clay adams, Parsippany, N.J.)을 삽입하여 혈액을 채취하였으며, 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 주사용 생리식염수에 녹인 헤파린(75 IU/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프로 귀정맥을 통해 보충해 주었다.

### 약물투여 및 혈액 채취

대조군은 딜티아젠프 15 mg/kg을 증류수에 용해시켜 카테터를 통해 경구투여 하였고(경구투여용량은 10 ml), 나린진 전처리투여군은 나린진(1.5, 7.5 및 15 mg/kg)을 투여한 30분 후에 딜티아젠프 15 mg/kg을 투여 하였고(경구 용량은 10 ml), 정맥주사 투여군은 딜티아젠프 5 mg/kg을 귀정맥으로 1분간 주사하였다(투여 용량은 2 ml). 혈액(1.2 ml)은 전처리투여군의 경우 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간, 그리고 정맥 투여군에서는 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에 채취하여 5,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장 0.5 ml를 취해 -40°C 냉동고에 보관하였다.

### 딜티아젠프의 HPLC 분석

혈장중 딜티아젠프의 분석은 Goebel<sup>33)</sup> 등의 방법을 수정하여 측정하였다. 즉, 혈장 0.5 ml에 2 μg/ml의 imipramine 50 μ와 tert-butylmethylether 5 ml를 가하고 vortex mixer로 10분 추출하였다. 이것을 3,000 rpm에서 10분 원심분리 한 다음 유기용매층 4.5 ml를 다른 시험관으로 옮기고 0.01 N-염산 0.3 ml를 넣고

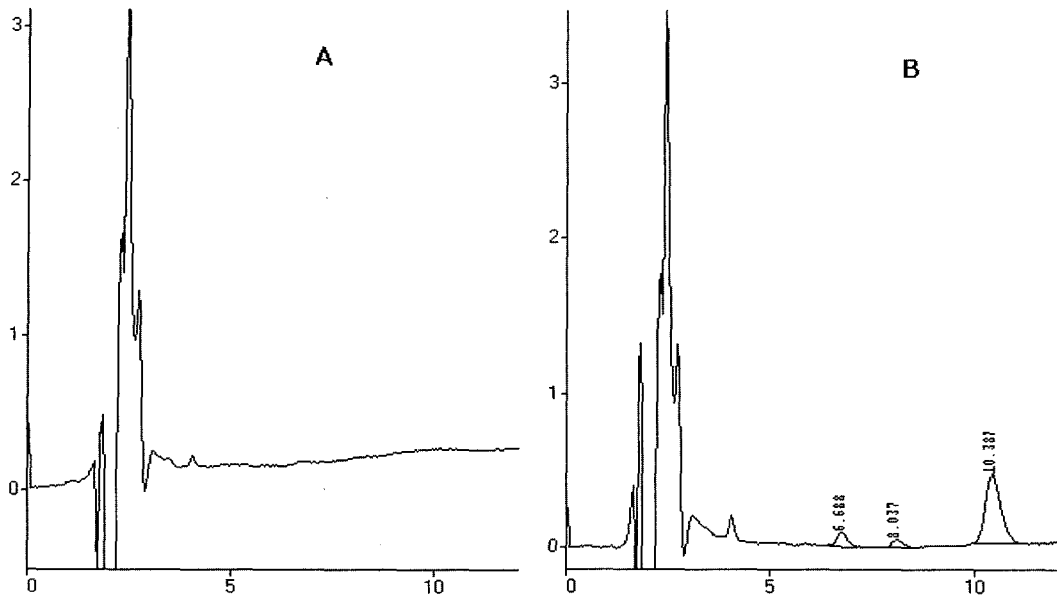


Fig. 1 – Chromatogram of (A) blank plasma and (B) plasma spiked with diltiazem (8.037 min), desacetyldiltiazem (6.688 min) and imipramine (10.387 min).

vortex mixer로 2분간 용해시킨 후 3,000 rpm에서 10분 원심분리하여 상층액은 버리고 수층 50  $\mu$ l를 HPLC column에 직접 주입하였다.

이동상은 methanol : acetonitril : 0.04 M ammonium bromide : triethylamine(24 : 31 : 45 : 0.1, v/v/v/v; acetic acid로 pH 7.4 맞추)를 사용하였으며 유속은 1.5 ml/min으로  $\mu$ -bondapak C<sub>18</sub> 칼럼을 통과 시킨 다음 UV detector로 237 nm 파장에서 정량하였다. 실온에서 imipramine은 10.5 min, 딜티아젠펜은 8.0 min, 그리고 deacetyldiltiazem은 6.7 min에서 분리되었으며, 분리가 양호하였다(Fig. 1). 혈장중 딜티아젠펜과 deacetyldiltiazem에 대하여 검량곡선을 그린결과는 혈장중농도가 5~500 ng/ml에서 직선성을 나타내었으며( $r=0.999$ ) 최저측정농도는 5 ng/ml이었다. 일내(n=5) 및 일간(n=5)약물농도의 CV%를 측정한 결과 딜티아젠펜과 deacetyldiltiazem(50 및 500 ng/ml)은 5%보다 적었으며 imipramine은 2%보다 적었다. 재현성(Recovery)은 20 ng/ml 및 200 ng/ml 해당한 딜티아젠펜 혈장중농도를 측정간결과  $106 \pm 5.7\%$ 와  $101 \pm 4.9\%$ 로 나타나았다.

#### 딜티아젠펜의 약물동태학적 분석

딜티아젠펜의 약물동태학적 parameter들은 모델 비의존적인 Lagrange 방법을 이용한 LAGRAN computer program<sup>30)</sup>을 사용하여 얻었다. 혈중농도-시간곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의해 계산하였다. 최고혈중농도와 최고혈중농도에 도달시간은 실제 실험치에서 직접 구했으며, terminal phase의 반감기는  $0.693/K_{el}$ 로 구했다. 그리고 절대생체이용율(AB%)은 정맥투여군의 AUC

에 대한 경구투여된 딜티아젠펜 및 나린진 전처리투여군 AUC의 백분율로 구했으며, 상대생체이용율(RB%)은 대조군의 AUC에 대한 전처리투여군의 AUC의 백분율로 구했다.

$$AB\% = \frac{AUC_{oral} \times Dose_{i.v}}{AUC_{i.v} \times Dose_{oral}} \times 100\%$$

#### 통계 처리

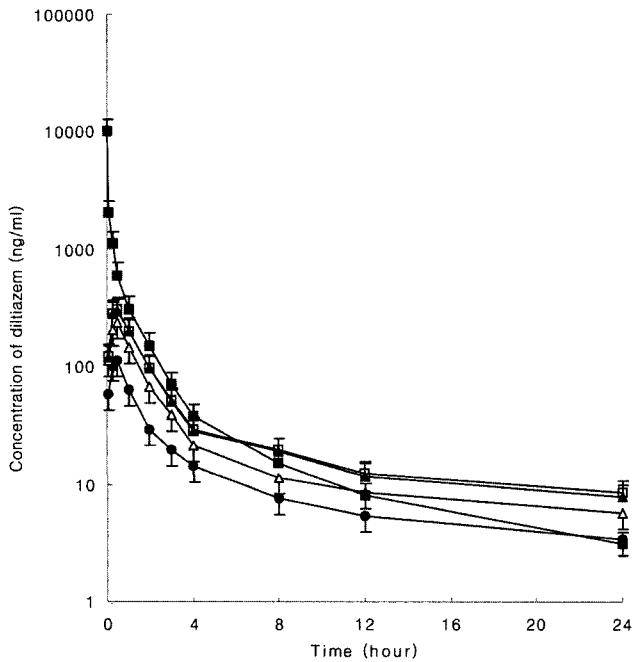
각 실험군의 약물동태 파라메타의 유의성 검정은 Student's t-test를 사용하여  $p < 0.05$ 일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 판정하였다.

#### 결과 및 고찰

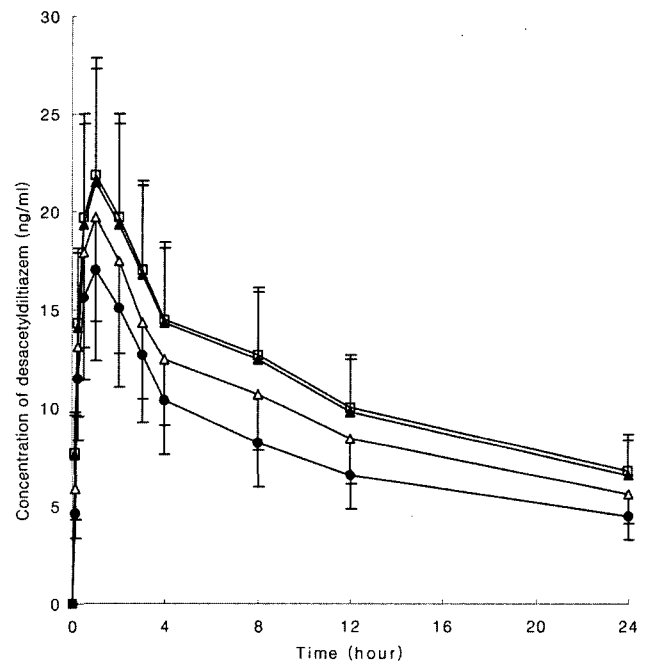
토끼에서 딜티아젠펜을 정맥주사, 단독경구투여 및 나린진 전처리경구투여한 후 얻은 딜티아젠펜 및 그 대사체인 디아세틸딜티아젠펜의 평균혈중농도는 Fig. 2 및 3과 같고 약물동태학적 파라메타는 Tables I 및 II과 같다.

딜티아젠펜의 혈중농도는 대조군에 비해서 증가되었다. 딜티아젠펜 5 mg/kg을 주사했을 때 딜티아젠펜의 혈중농도는 polyexponential하게 감소하였다.

나린진 전처리투여군에서 딜티아젠펜의 혈중농도-시간곡선하면적은 대조군에 비해 나린진 전처리투여군에서 유의성( $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ ) 있게 증가하였다. 최고혈중농도는 대조군에 비해 나린진 전처리투여군에서 유의성( $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ ) 있게 증가하였으나 최고혈중농도 도달시간은 유의성 있는 차이가 없었다. 나



**Fig. 2** – Mean plasma concentration of diltiazem (ng/ml) after oral administration of diltiazem (15 mg/kg) pretreated with naringin (1.5, 7.5, 15 mg/kg) and IV administration of diltiazem (5 mg/kg) to rabbits. (●) Control (Diltiazem 15 mg/kg) (△) Pretreated with naringin 1.5 mg/kg (▲) Pretreated with naringin 7.5 mg/kg (□) Pretreated with naringin 15 mg/kg (■) IV (diltiazem 5 mg/kg).



**Fig. 3** – Mean plasma concentration of desacetyldiltiazem (ng/ml) after oral administration of diltiazem (15 mg/kg) pretreated with naringin (1.5, 7.5, 15 mg/kg) to rabbits. (●) Control (desacetyldiltiazem) (△) Pretreated with naringin 1.5 mg/kg (▲) Pretreated with naringin 7.5 mg/kg (□) Pretreated with naringin 15 mg/kg.

린진 전처리투여군에서 딜티아젠펙의 흡수속도정수는 유의성 ( $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ ) 있게 증가하였으며 반감기는 대조군에 비해서 나린진 전처리투여군에서 유의성 있는 차이가 없었다. 절대적생체이용률은 대조군에서 7.2%, 나린진 전처리투여군에서 13.5~18.6%로 유의성 ( $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ ) 있게 증가하였다. 대조군에 비해 상대적생체이용률은 186%~257%로 증가하였다.

나린진 전처리투여군(7.5 mg/kg 및 15 mg/kg)에서 디아세틸딜티아젠펙의 혈중농도-시간곡선하면적은 각각  $424 \pm 104.3$  ng/ml · hr와  $431 \pm 106.2$  ng/ml · hr로 대조군( $292 \pm 75.9$  ng/ml · hr)에 비해서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다. 최고혈중농도와 최고혈중농도 도달시간은 나린진 전처리투여군에서 대조군에 비해 큰 차이가 없었다. 디아세틸딜티아젠펙과 딜티아젠펙의 혈중농도-시간곡

**Table I** – Pharmacokinetic parameters of diltiazem after oral administration of diltiazem (15 mg/kg) pretreated with naringin (1.5, 7.5 and 15 mg/kg) and IV administration of diltiazem (5 mg/kg) to rabbits.

| Parameters                         | Control      | Naringin      |                |                | IV           |
|------------------------------------|--------------|---------------|----------------|----------------|--------------|
|                                    |              | 1.5 mg/kg     | 7.5 mg/kg      | 15 mg/kg       |              |
| AUC (ng/ml · hr)                   | 327 ± 85.0   | 609 ± 158.3*  | 825 ± 212.6**  | 842 ± 217.3**  | 1506 ± 386.9 |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)           | 113.1 ± 29.4 | 237.7 ± 61.9* | 297.9 ± 77.3** | 303.1 ± 77.8** |              |
| T <sub>max</sub> (hr)              | 0.5 ± 0.13   | 0.5 ± 0.13    | 0.5 ± 0.14     | 0.5 ± 0.14     |              |
| k <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> ) | 3.1 ± 0.8    | 5.3 ± 1.4*    | 7.1 ± 1.7**    | 7.2 ± 1.8**    |              |
| t <sub>1/2</sub> (hr)              | 10.3 ± 2.71  | 1.3 ± 3.0     | 11.3 ± 3.1     | 11.6 ± 3.3     | 6.8 ± 1.8    |
| AB (%)                             | 7.2 ± 1.8    | 13.5 ± 3.7*   | 18.2 ± 5.0**   | 18.6 ± 5.2**   |              |
| RB (%)                             | 100          | 186           | 252            | 257            |              |

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

AUC : area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity.

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

T<sub>max</sub> : time of peak concentration.

k<sub>a</sub> : absorption rate constant.

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

RB (%) : relative bioavailability, compared AUC<sub>pretreated</sub> to AUC<sub>control</sub>.

AB (%) : absolute bioavailability.

**Table II** – Pharmacokinetic parameters of desacetyldiltiazem after oral administration of diltiazem (15 mg/kg) pretreated with naringin to rabbits

| Parameters               | Control   | Naringin   |            |            |
|--------------------------|-----------|------------|------------|------------|
|                          |           | 1.5 mg/kg  | 7.5 mg/kg  | 15 mg/kg   |
| AUC (ng/ml · hr)         | 292±75.9  | 360±92.9   | 424±104.3* | 431±106.2* |
| C <sub>max</sub> (ng/ml) | 17.0±4.4  | 19.7±5.2   | 21.5±5.5   | 21.9±5.6   |
| T <sub>max</sub> (hr)    | 1.0±0.26  | 1.0±0.27   | 1.0±0.27   | 1.0±0.26   |
| t <sub>1/2</sub> (hr)    | 16.8±4.4  | 17.1±4.5   | 17.7±4.6   | 17.8±4.6   |
| MR                       | 0.89±0.26 | 0.59±0.17* | 0.51±0.15* | 0.51±0.14* |
| RB (%)                   | 100       | 123        | 145        | 148        |

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

AUC : area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity.

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

T<sub>max</sub> : time of peak concentration.

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

MR : metabolite ratio, compared AUC<sub>desacetyldiltiazem</sub> to AUC<sub>diltiazem</sub>.

RB (%) : relative bioavailability, compared AUC<sub>pretreated</sub> to AUC<sub>control</sub>.

선하면적의비는 대조군에서 0.89±0.26, 나린진 전처리투여군(1.5 mg/kg, 7.5 mg/kg 및 15 mg/kg)에서 각각 0.59±0.17, 0.51±0.15 및 0.51±0.14로서 유의성(p<0.05) 있게 감소하였다. 이런 결과는 나린진이 딜티아젬을 대사시키는 CYP 3A4를 저해하기 때문이라 생각된다.

딜티아젬은 지용성이며 광범위하게 체내조직으로 분포되므로 분포용적이 크고 초회통과대사를 받아 생체이용율의 개체간 차이가 크며 장간순환을 하는 약물이다.<sup>34)</sup> Yeung 등<sup>35)</sup>의 연구에 의하면 사람, 개, 토끼와 쥐에서 딜티아젬의 혈장에서 대사체는 M-monomethyl diltiazem(MA), deacetyldiltiazem(M<sub>1</sub>) 및 N-monomethyl diltiazem(M<sub>2</sub>) 등 검출되었다고 보고하였다. 그중에 사람과 개에서는 MA, 토끼와 쥐에서는 M<sub>1</sub>이 가장 많다고 보고하였다.

나린진 전처리투여로 딜티아젬의 생체이용율은 현저히 증가하였다. Yusa 등의 보고에 의하면 칼슘채널차단제인 딜티아젬과 베라파밀의 생체이용효율의 저하는 CYP 3A4 대사효소에 의해 주로 감소되었지만, 장관강막에 존재한 P-당단백질의 efflux 작용의 영향을 받는다고 보고되었다.<sup>14,15)</sup> 소장에서 P-당단백질은 CYP 3A4와 장관막의 내피세포에 같이 있으며<sup>37)</sup> 많은 약물들의 흡수를 저해하며 흡수 전 대사를 받는데 협동작용을 한다고 보고하였다.<sup>38)</sup> 나린진은 CYP 3A4와 P-당단백질 억제약물로서 증가된 생체이용율은 나린진이 흰쥐의 장관막 세포에서 P-당단백질의 유출작용을 억제하고 또한 소장에서 CYP 3A로 인한 대사를 감소시킨 것으로 사료된다. 그러나 소실반감기는 예측과는 달리 유의성 있게 증가하지 않는 것으로 보아 간장대사쪽 보다는 소장 쪽에서 영향이 주로 작용한 것으로 사료된다.

본 실험 결과는 Zhang 등<sup>29)</sup>과 Ho 등<sup>30)</sup>의 연구결과인 나린진과 병용투여로 흰쥐에서 쿼닌의 생체이용율증가와 대사를 억제시켰다는 보고와 일치하였다. Takanaga 등<sup>31)</sup>이 보고한 나린진이 빈프라스틴의 세포내 유입을 촉진시킨다는 보고와도 유사하였다. 또한 Eagling 등<sup>32)</sup>의 연구결과인 나린진이 사케나빌의 세포내 흡

수를 증가시켰다는 보고와도 일치하였다.

나린진을 전처리한 토끼에 딜티아젬을 경구투여시 딜티아젬의 생체이용율을 유의성 있게 증가 시켰다. 딜티아젬과 나린진 또는 나린진을 함유한 음식물과 병용투여시 딜티아젬의 용량을 조절하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 결 론

프라보노이드류인 나린진으로 전처리한 토끼에서 딜티아젬(15 mg/kg)을 경구투여한 후 딜티아젬 및 그 대사체의 생체이용율과 약물동태학적 파라메타의 결과는 다음과 같다.

1. 나린진 전처리투여한 토끼에서 딜티아젬의 혈중농도-시간곡선하면적은 대조군에 비해 나린진 전처리투여군(1.5 mg/kg, 7.5 mg/kg 및 15 mg/kg)에서 각각 유의성(p<0.05 or p<0.01) 있게 증가하였다.
  2. 나린진 전처리투여한 토끼에서 딜티아젬의 최고혈중농도는 대조군에 비해 나린진 전처리투여군(1.5 mg/kg, 7.5 mg/kg 및 15 mg/kg)에서 각각 유의성(p<0.05 or p<0.01) 있게 증가하였다.
  3. 나린진 전처리투여한 토끼에서 딜티아젬의 흡수속도정수는 유의성(p<0.05 or p<0.01) 있게 증가하였다.
  4. 절대생체이용율은 대조군에서 7.2%, 나린진 전처리투여군에서 13.5~18.6%로 유의성(p<0.05 or p<0.01) 있게 증가하였다.
  5. 상대생체이용율은 전처리투여군에서 대조군에 비해 1.9~2.6 배로 증가하였다.
  6. 나린진 전처리투여한 토끼에서 딜티아젬의 대사체인 디아세틸딜티아젬의 AUC는 대조군에 비해 유의성(p<0.05) 있게 증가하였다.
  7. MR(디아세틸딜티아젬과 딜티아젬의 AUC 비율)은 전처리투여군에서 대조군에 비해 유의성(p<0.05) 있게 감소하였다.
- 이런 결과는 나린진이 주로 소장에서 딜티아젬의 대사효소인

CYP 3A4를 억제하여 딜티아젠프의 흡수증가와 초회통과효과를 감소시켰기때문이라 생각되며 본 실험결과를 사람에게 extrapolate할 수 있다면 나린진과 투여시 그리고 CYP 3A4를 유도 및 저해 시키는 약물이나 나린진을 함유한 식품과 투여할 때 딜티아젠프의 약물동태에 미친 영향을 고려하여 용량을 조절하는 것이 바람직하다고 사료된다.

### 감 사

본 연구는 보건장학회의 지원으로 수행한 것입니다.

### 참고문헌

- 1) AHFS Drug Information, *AFS* 1317 (1988).
- 2) Scholz, H. : Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovas. Drugs Ther.* **10**, 869 (1997).
- 3) Epstein, M. and Loutzenhister, R. D. : Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am. J. Kidney Dis.* **16**, 10 (1990).
- 4) Ruilope, L. M. and Alcaar, J. M. : Renal effects of calcium entry blockers. *Cardiovas. Drugs Ther.* **4**, 979 (1990).
- 5) Sterzel, P. B. : Renal actions of calcium antagonists. *J. Cardiovas. Pharmacol.* **10**, 17 (1987).
- 6) Eichelbaum, M. and Echizen, H. : Clinical pharmacology of calcium antagonists: A critical review. *J. Cardiovas. Pharmacol.* **6**, 963 (1984).
- 7) Bianchetti, G., Regazzi, M., Rondanelli, R., Ascalone, V. and Morselli, P. L. : Bioavailability of diltiazem as a function of the administered dose. *Biopharm. Drug Dispos.* **12**, 391 (1991).
- 8) Klaassen, C. D. *Toxicology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill. 113 (1999).
- 9) Watkins, P. B., Wrighton, S. A., Schuetz, E. G., Molowa, D. T. and Guzelian, P. S. : Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J. Clin. Invest.* **80**, 1029 (1987).
- 10) Kolars, J. C., Schmiedlin-Ren, P., Dobbins, W. O., 3rd, Schuetz, J., Wrighton, S. A. and Watkins, P. B. : Heterogeneity of cytochrome P450III<sub>A</sub> expression in rat gut epithelia. *Gastroenterology* **102**, 1186 (1992).
- 11) Lefebvre, M., Homys, W., Caille, G. and du Souich, P. : First-pass metabolism of diltiazem in anesthetized rabbits: Role of extrahepatic organs. *Pharm. Res.* **13**, 124 (1996).
- 12) Homys, W., Caille, G. and du Souich, P. : The site of absorption in the small intestine determines diltiazem bioavailability in the rabbit. *Pharm. Res.* **12**, 1722 (1995).
- 13) Homys, W., Lefebvre, M., Caille, G. and du Souich, P. : Metabolism of diltiazem in hepatic and extrahepatic tissues of rabbits: *In vitro* studies. *Pharm. Res.* **12**, 609 (1995).
- 14) Yusa, K. and Tsuruo, T. : Reversal mechanism of multidrug resistance by verapamil: Direct binding of verapamil to P-glycoprotein on specific sites and transport of verapamil outward across the plasma membrane of K562/ADM cells. *Cancer Res.* **49**, 5002 (1989).
- 15) Saeki, T., Ueda, K., Tanigawara, Y., Hori, R. and Komano, T. : P-glycoprotein-mediated transcellular transport of MDR-reversing agents. *FEBS Lett.* **324**, 99 (1993).
- 16) Chaudhary, P. M. and Robinson, I. B. : Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell* **66**, 85 (1991).
- 17) Van Asperen, J., Van Tellingen, O., Sparreboom, A., Schinkel, A. H., Borst, P., Nooijen, W. J. and Beijnen, J. H. : Enhanced oral bioavailability of diltiazem in mice treated with the p-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. *Br. J. Cancer* **76**, 1181 (1997).
- 18) Biedler, J. L. and Riehm, H. : Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells *in vitro*: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies. *Cancer Res.* **30**, 1174 (1970).
- 19) Ford, J. M. : Modulators of multidrug resistance: preclinical studies. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* **9**, 337 (1995).
- 20) Fruehauf, J. P. and Manetta, A. : Use of extreme drug resistance assay to evaluate mechanisms of resistance in ovarian cancer: Taxol resistance and MDR1 expression. *Contrib. Gynecol. Obstet.* **19**, 39 (1994).
- 21) Dixon, R. A. and Steele, C. : Flavonoids and isoflavonoids-gold mine for metabolic engineering. *Trends Plant Sci.* **4**, 394 (1999).
- 22) Nijveldt, R. J., van Nood, E., van Hoorn, D. E. C., Boelens, P. G., van Norren, K. and van Leeuwen, P. A. M. : Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**, 418 (2001).
- 23) Doostdar, H., Burke, M. D. and Mayer, R. T. : Bioflavonoids: Selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1. *Toxicology* **144**, 31 (2000).
- 24) Hodek, P., Trefil, P. and Stiborova, M. : Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem. Biol. Interact.* **139**, 1 (2002).
- 25) Dupuy, J., Larrieu, G., Sutra, J. F., Lespine, A. and Alvinerie, M. : Enhancement of moxidectin bioavailability in lamb by a natural flavonoid: Quercetin. *Vet. Parasitol.* **112**, 337 (2003).
- 26) Bardelmeijer, H. A., Beijnen, J. H., Brouwer, K. R., Rosing, H., Nooijen, W. J., Schellens, J. H. and van Tellingen, O. : Increased oral bioavailability of paclitaxel by GF120918 in mice through selective modulation of P-glycoprotein. *Clin. Cancer Res.* **6**, 4416 (2000).
- 27) The Merck Index, 12th Edition, Merck and Company, Rahway, USA. 6512 (1996).

- 28) Kim, D. H., Jung, E. A., Sohng, I. S., Han, J. A., Kim, T. H. and Han, M. J. : Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities. *Arch. Pharm. Res.* **21**, 17 (1998).
- 29) Zhang, H., Wong, C. W., Coville, P. G. and Wanwimolruk, S. : Effect of the grapefruit flavonoid naringin on pharmacokinetics of quinine in rats. *Drug Meta. Drug Interact.* **17**, 351 (2000).
- 30) Ho, P. C., Saville, D. J. and Wanwimolruk, S. : Inhibition of human CYP 3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **4**, 217 (2001).
- 31) Takanaga, H., Ohnishi, A., Matsuo, H. and Sawada, Y. : Inhibition of vinblastine efflux mediated by P-glycoprotein by grapefruit juice components in caco-2 cells. *Biol. Pharm. Bull.* **21**, 1062 (1998).
- 32) Eagling, V. A., Profit, L. and Back, D. J. : Inhibition of the CYP 3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein-mediated transport of the HIV-1 protease inhibitor saquinavir by grapefruit juice components. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **48**, 543 (1999).
- 33) Goebel, K. J. and Kolle, E. U. : High performance liquid chromatographic determination of diltiazem and four of its metabolites in plasma. *J. Chromatogr.* **345**, 355 (1985).
- 34) Hermann, P. H., Rodger, S. D., Remones, G., Thenot, J. P., London, D. R. and Morselli, P. L. : Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **24**, 349 (1983).
- 35) Yeung, P. K., Mosher, S. J., Quilliam, M. A. and Montague, T. J. : Species comparison of pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in humans, dogs, rabbits and rats. *Drug Metab. Dispos.* **18**, 1055 (1990).
- 36) Rocci, M. L. and Jusko, W. J. : LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Programs in Biomedicine.* **16**, 203 (1983).
- 37) Gottesman, M. M. and Pastan, I. : Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.* **62**, 385 (1993).
- 38) Ito, K., Kusuhara, H. and Sugiyama, Y. : Effects of intestinal CYP 3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption--theoretical approach. *Pharm. Res.* **16**, 225 (1999).