

가토에서 딜티아젠펜과 시메티딘과의 약물상호작용

이진환 · 최준식[†] · 문영민

조선대학교 약학대학

(2002년 5월 2일 접수 · 2002년 6월 27일 재심사 · 2002년 8월 8일 승인)

Drug Interaction between Cimetidine and Diltiazem in Rabbits

Jin-Hwan Lee, Jun-Shik Choi[†] and Young-Min Moon

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

(Received May 2, 2002 · Revised June 27, 2002 · Accepted August 8, 2002)

ABSTRACT—Diltiazem inhibits calcium channels and leads to vascular smooth muscle relaxation and negative inotropic and chronotropic effects in the heart. Diltiazem is almost completely absorbed after oral administration, but its extent of absolute oral bioavailability is reduced because of considerable first-pass hepatic metabolism. Diltiazem is able to dilate renal vasculature and can increase the glomerular filtration rate and renal sodium excretion. The purpose of this study was to report the pharmacokinetic changes of diltiazem after oral administration of diltiazem, 20 mg/kg, in rabbits co-administered with cimetidine, 20 mg/kg and pretreated twice per day for 3 days at cimetidine dose of 20 mg/kg. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) of diltiazem was significantly higher in rabbits pretreated with cimetidine than that in control rabbits ($p < 0.01$), showing about 149% increased relative bioavailability. The peak plasma concentration (C_{max}) and elimination half-life of diltiazem were increased significantly ($p < 0.05$) in rabbits pretreated with cimetidine compared with those in control rabbits. This findings could be due to significant reduction of elimination rate constant by pretreated with cimetidine. The effects of cimetidine on the pharmacokinetics of oral diltiazem were more considerable in rabbits pretreated with cimetidine compared with those in control rabbits. The results suggest that the dosage of diltiazem should be adjusted when the drug would be co-administered chronically with cimetidine in a clinical situation.

Keywords—Diltiazem, Pharmacokinetics, Cimetidine, Drug interaction, Rabbits

딜티아젠펜은 칼슘채널차단제로서 혈관이완작용이 있어 고혈압, 협심증 및 부정맥 치료에 널리 사용하고 있다.^{1,2)} 딜티아젠펜은 혈청 중 칼슘농도의 변화 없이 세포 외액에 있는 칼슘이 심근세포와 혈관 평활근 세포막을 통과하는 통로를 차단하고 심장근육과 혈관 평활근의 수축과정을 차단하여 심장 수축력을 감소시키고 전신의 동맥과 관상동맥을 이완시켜 혈관을 이완하며 또한 신혈관을 이완하여 신장으로 혈액 유입을 증가시키고 사구체 여과율과 신나트륨 배설을 증가시켜 신장 혈압을 저하시키므로 동맥성 고혈압에 1차 선택 약으로 사용한다.³⁻⁶⁾ 딜티아젠펜은 지용성이며 광범위하게 체내조직으로 분포되므로 분포용적이 크고 초회 통과대사를 받아 생체이용률의 개체간 변동률이 크며 장간 순환을 하는 약물이며, 경구투여시 약 80%가 신속하게 소장을 통해 흡수되지만 간 초회 통과효과 때문에 생체이용률이 40-59%로 낮

은 편이다.⁷⁻¹¹⁾ 딜티아젠펜은 간에서 주 대사물인 디아세틸딜티아젠펜으로 대사된 후 O-demethylation 및 N-demethylation이 일어난다. 이어서 딜티아젠펜의 대사체들은 글루쿠로니드 및 황산 포함 반응이 일어나며 간에서의 대사는 주로 cytochrome P450(CYP) 3A4에 의해 일어난다.¹²⁻¹⁶⁾

히스타민 차단제인 시메티딘은 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4를 억제하기 때문에¹⁷⁾ 이들 효소에 의해 대사되는 약물과 병용시 주로 약물의 대사를 억제시켜 혈중농도를 상승시키는 제제로, 다른 약물과의 상호작용이 많이 보고되어 있다.

한편, 시메티딘과 칼슘채널차단제인 베라타필¹⁸⁻²⁰⁾과 니페디핀²¹⁻²³⁾과의 상호작용은 보고되어 있으나 딜티아젠펜과의 상호작용에 대한 보고^{24,25)}는 극히 적으며, 그리고 가토에서의 보고는 없는 실정이다. 그러므로 저자 등은 시메티딘과 동시 투여 및 전처리한 가토에서 딜티아젠펜의 약물동태를 검토하여 상호작용 측면에서 안전한 투여계획을 수립하는데 일조하고자 하였다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 062)230-6365, E-mail : jsachoi@chosun.ac.kr

실험 방법

시약 및 기기

딜티아젬과, 시메티딘 및 HPLC 분석시 내부표준물질로 사용한 이미프라민은 Sigma사(St. Louis, MO, 미국)에서 구입하였으며, *tert*-butylmethylether와 암모니움 브로마이드는 Aldrich(Milwaukee, WI, 미국) 제품을, 트리에틸아민은 준세이화학제품(Kyoto, 일본)을, 그리고 메탄올과 아세토니트릴은 Merck 사(Darmstadt, 독일) 제품을 사용하였다.

기기인 HPLC system은 Shimadzu사(Kyoto, 일본)의 liquid chromatograph(LC-10AD), autoinjector(SIL-10A), UV-Vis detector(SPD-10A) 그리고 Communications Bus Module (CBM-10A), column은 μ -bondapak C₁₈ column(Waters, 3.9×300 mm, 미국)을 사용하였고, syringe pump는 Sage Instruments사(Boston, MA, 미국)의 Model 341B를 사용하였다. Vortex mixer는 Scientific Industries사(Bohemia, N.Y., 미국), 그리고 centrifuge는 Abbot사(X-system, TM, 미국), centrifugal evaporator(원심분리형농축기)는 Eylea사(Kyoto, 일본), Rotamix(탁상용혼합기)는 Seoulin bioscience사(Seoul, 한국) 기기를 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 웅성 토끼를 몰은 자유로이 공급하면서 24 시간 절식시킨 후, 25% 우레탄(4 ml/kg)을 피하주사 하여 마취시켜 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린을 녹인 주사용 생리식염수(75 U/ml)를 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 등속주입 펌프를 통하여 보충해 주었다.

약물투여 및 시료채취

대조군을 6마리로 하여, 시메티딘 병용투여군(n=6)은 시메티딘 20 mg/kg과 딜티아젬 20 mg/kg을 증류수에 용해시켜 카테터를 통해 경구로 투여하였으며, 시메티딘 전처리군(n=6)은 시메티딘 20 mg/kg을 1일 2회, 3일동안 피하주사로 전처리 후 딜티아젬과 시메티딘과 병용하여 경구 투여하였다. 대조군은 딜티아젬 20 mg/kg을 단독 경구 투여 하였다. 혈액은 0, 7.5, 15, 30분, 1, 2, 4, 6, 9, 12 및 24시간에서 1.5 ml를 채혈하여 12,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장 0.5 ml를 취해 분석시까지 -30°C 냉동 보관하였다.

딜티아젬 분석 및 HPLC 조건

혈장중 딜티아젬의 분석은 Goebel 등²⁶⁾의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.5 ml에 0.25% 이미프라민 0.2 ml와 *tert*-butylmethylether 5 ml를 가하고 vortex mixer로 5분 동안 추출하였다. 이것을 12,000 rpm에서 5분간 원심분리한 다음 유기 용매층 4.5 ml를 다른 시험관으로 옮기고 0.01 N 염산 0.3 ml를 넣고 vortex mixer로 2분간 용해시킨 후 5분간 원심분리 하여 상층액은 버리고 수층 50 μ l를 주입하였다. 검량선은 딜티아젬 25, 50, 100, 200, 및 400 ng/ml 해당량을 각 시험관에 40 μ l씩 넣고 질소기류하에서 원심분리형 농축기에서 증발시킨 후, 정상 가토에서 채취한 혈장 0.5 ml를 가하여 vortex mixer로 2분 동안 녹인 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하여 검량선을 작성하였다. 각 물질의 피이크 출현시간은 딜티아젬은 5.7분, 내부표준물질인 이미프라민은 7.6분으로 분리상태가 양호하였다. 검량선은 면적비=20.8×약물농도(ng/ml)-3.5(r=0.996)로써 양호한 직선성을 얻을 수 있었으며 이들 농도범위 내에서 일내변동계수(c.v., %)는 8.2% 이하였으며 일간변동계수는 9.9% 이하였다. 딜티아젬의 평균 회수율은 95.8%이었다.

HPLC 조건은 칼럼은 μ -bondapak C₁₈ column(Waters, 3.9×300 mm, 미국)을 사용하였고, 이동상은 메탄올:아세토니트릴:0.04 M 암모늄 브로마이드:트리에틸아민(24:31:45:0.1, v/v/v/v, pH 6.43) 비율로 섞고 가스를 제거한 후 사용하였으며, 유속은 1.5 ml/min으로 UV 흡광도 237 nm에서 측정하였다. 혈장 중 딜티아젬 및 내부표준물질의 크로마토그램의 분리가 양호하였다.

약물동태학 분석

딜티아젬의 약물동태학 해석은 모델비의존적인(noncompartmental pharmacokinetic analysis) Lagrange 방법을 사용한 LAGRAN computer program²⁷⁾을 이용하였다. 무한대까지의 혈장중농도곡선 하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였다. 최고 혈장중 농도(C_{max})와 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max})은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 소실속도정수(K_d)는 배설상의 혈중농도의 regression 분석에 의해, 소실반감기(t_{1/2})는 0.693/K_d로 구했다. 그리고 동시 투여군과 전처리군의 상대적 생체이용률(RB, %)은 동시 투여군과 전처리군의 AUC에 대한 대조군 AUC의 백분율로 구했다.

통계처리

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 unpaired

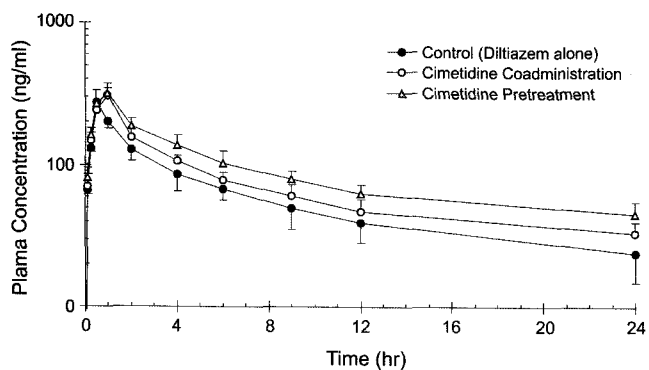


Figure 1—Plasma concentration time profiles of diltiazem(20 mg/kg) in rabbits co-administered and pretreated with cimetidine. Bars represent Mean±S.D. (n=6). *p<0.05 between control and cimetidine pretreatment.

Table I—Pharmacokinetic parameters of diltiazem(20 mg/kg) in rabbits co-administered and pretreated with cimetidine

Parameters	Control	Cimetidine	
	(Diltiazem alone)	Co-administration	Pretreatment
K_{el} (hr^{-1})	0.045 ± 0.006	0.041 ± 0.007	0.038 ± 0.004
$t_{1/2}$ (hr)	15.3 ± 2.28	16.9 ± 3.07	18.4 ± 3.02*
C_{max} (ng/ml)	295 ± 38.2	312 ± 53.5	346 ± 42.4*
T_{max} (min)	37.5 ± 7.15	55.0 ± 8.21*	50.0 ± 8.01
AUC (ng/ml · hr)	1963 ± 347	2299 ± 525	2927 ± 546**
RB (%)	100	117	149

Mean ± S.D. (n=6), *p<0.05, **p<0.01 compared with control. K_{el} , elimination rate constant; $t_{1/2}$, terminal half-life; C_{max} , peak concentration; T_{max} , time of peak concentration; AUC, area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; RB, relative bioavailability compared to the control.

Student's *t*-test로 적용하여 대조군과 비교해 p 값이 0.05 보다 작을 때 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 모든 데이터는 평균값±표준편차(S.D.)로 나타내었다.

실험 결과

딜티아젠프의 혈장농도

시메티딘 병용투여 및 전처리 후 딜티아젠프와 병용투여시 딜티아젠프의 평균 혈장농도에 미치는 영향은 Figure 1과 같았다. 딜티아젠프의 혈장농도 추이는 2-exponential decay를 나타내고 있다. 딜티아젠프(20 mg/kg)을 경구투여한 후의 혈장농도는 6, 9, 12, 24시간에서 대조군(68±19.4 ng/ml, 50±15.8 ng/ml, 39±12.3 ng/ml, 24±7.4 ng/ml)에 비해서 시메티딘 전처리군(103±26.2 ng/ml, 79±23.6 ng/ml, 63±18.4 ng/ml, 45±14.8 ng/ml)에서는 각각 유의성(p<0.05) 있게 증가하였으나, 시메티딘 병용투여군에서는 같은 시간에서 딜티아젠프의 혈장농도가 대조군에 비해서 증가하는 경향을 나타내었으나 유의성은 없었다.

딜티아젠프의 약물동태학 파라메타

시메티딘 병용투여 및 전처리 후 딜티아젠프와 병용투여시 딜티아젠프의 약물동태학 파라메타에 미치는 영향은 Table 1과 같았다. 시메티딘과 병용투여군에서 대조군에 비해서 배설속도정수(K_{el}) 값은 0.045±0.006 hr^{-1} 에서 0.041±0.007 hr^{-1} 로 감소하였으며, 최고혈장농도(C_{max})는 295±38.2 ng/ml에서 312±53.5 ng/ml로 증가하였으며, 혈장농도 곡선 하면적(AUC)은 1963±347 ng/ml · hr에서 2299±525 ng/ml · hr로 증가하였으나 각각 유의성은 없었다. 그러나 최고혈장농도 도달시간(T_{max})은 37.5±7.15 min에서 55.0±8.21

min로 유의성(p<0.05)있게 연장되었다.

시메티딘 전처리군에서 대조군에 비해서 배설속도정수(K_{el}) 값은 0.045±0.006 hr^{-1} 에서 0.038±0.004 hr^{-1} 로 유의성(p<0.05)있게 감소하였으며, 소실반감기($t_{1/2}$)는 15.3±2.28 hr에서 18.4±3.02 hr로 유의성(p<0.05)있게 연장되었다. 최고혈장농도(C_{max})는 295±38.2 ng/ml에서 346±42.4 ng/ml로 유의성(p<0.05)있게 증가하였으며, 그 결과 딜티아젠프의 혈장농도 곡선 하면적(AUC)이 1963±347 ng/ml · hr에서 2927±546 ng/ml · hr로 유의성(p<0.01)있게 증가하였다. 딜티아젠프의 상대적 생체이용률은 시메티딘과 병용투여군에서 117%, 전처리군에서 149%로 증가하였다.

고 찰

딜티아젠프는 지용성이며 광범위하게 체내조직으로 분포되므로 분포용적이 크고 초회 통과대사를 받아 생체이용률의 개체간 변동률이 크며 장간 순환을 하는 약물이다.¹¹⁾ 또한 간, 신장 혈류를 증가시키며 간에서 가수분해에 의해 주대사물인 디아세틸딜티아젠프로 대사된 후 차례로 O- 및 N-demethylation이 일어난다.¹²⁻¹⁶⁾

시메티딘과 칼슘채널차단제인 베라파밀¹⁸⁻²⁰⁾과 니페디핀²¹⁻²³⁾과의 상호작용은 보고되어 있으나 딜티아젠프와의 상호작용에 대한 보고는 극히 적으며, 그리고 가토에서의 보고는 없는 실정이다. 그러므로 저자 등은 시메티딘과 동시투여 및 전처리한 가토에서 딜티아젠프의 약물동태를 검토하여 상호작용 측면에서 안전한 투여계획을 수립하는데 일조하고자 하였다.

시메티딘 병용투여군 및 전처리한 가토에서 딜티아젠프의 AUC가 유의성(p<0.01)있게 증가하여, 상대적 생체이용률이 전처리군에서 149%로 증가하였다. Johnson 등¹⁸⁾은 시메티딘

병용투여한 개에서 칼슘채널차단제인 베라파밀의 클리어런스는 유의성있게 감소하였으나 분포용적에는 영향을 주지 않았다고 보고 하였으며, 베라파밀의 다른 연구¹⁹⁾에서는 시메티딘 병용투여가 AUC를 증가시켜 베라파밀의 효과를 증가시켰다고 보고하였다. 또한 Smith 등²⁰⁾은 시메티딘이 정맥투여 베라파밀의 약물동태에는 영향을 주지 못했으나, 경구투여시는 생체이용률이 증가하였다고 보고하였다. 칼슘채널차단제인 니페디핀과의 연구에서는 시메티딘이 AUC를 증가시켰다.^{21,23)}

Winship 등^{24,25)}은 시메티딘으로 1일 3회, 7일간 전처리한 사람에서 딜티아젠프의 최고 혈장중 농도와 AUC는 유의성 있게 증가하였으나 대사체인 디아세틸딜티아젠프의 혈장중 농도는 증가하지 않았으나, 혈장중 총 딜티아젠프농도에 대한 디아세틸딜티아젠프 대사체 평균백분율은 전처리군에서 대사의 억제와 소실속도정수가 유의성있게 감소되었다고 보고하였다. Choi 등^{28,29)}의 알록산에 의한 당뇨 가토와 신장장애 가토에서 딜티아젠프와 주 대사체인 디아세틸딜티아젠프의 소실속도정수와 AUC 등에 미친 결과와도 비슷하였다. Morselli 등¹⁴⁾의 건강한 성인 남녀에게 딜티아젠프를 투여한 결과 1시간 이내에 C_{max}에 도달하였다는 결과와도 비슷하였다. 이런 결과들은 시메티딘 전처리군에서 대조군에 비해 딜티아젠프의 혈중 농도와 AUC의 증가와 그리고 딜티아젠프의 소실속도정수 값이 유의성 있게 감소되었다는 본 연구의 결과와 비슷하였다.

이상의 결과에서와 같이 시메티딘 전처리가 딜티아젠프의 약물동태에 유의성있는 영향을 미치므로, 시메티딘과 딜티아젠프 장기간 병용투여시 안전하고 효율적인 치료를 위하여 상호작용을 고려하는 것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

딜티아젠프와 시메티딘 병용투여 및 전처리한 가토에서 딜티아젠프의 혈장중농도, 최고혈장중농도, 최고혈장중농도 도달 시간, 혈장중농도곡선 하면적, 배설속도정수와 소실반감기 등에 미치는 영향은 다음과 같다.

1. 딜티아젠프(20 mg/kg)을 경구 투여한 후의 혈장농도는 6, 9, 12, 24시간에서 대조군에 비해서 시메티딘 전처리군에서는 각각 유의성(p<0.05)있게 증가하였다.
2. 시메티딘 전처리군에서 대조군에 비해서 딜티아젠프의 C_{max}값과 혈장중농도 AUC가 각각 유의성(p<0.05 및 p<0.01) 있게 증가하였다.
3. 시메티딘 전처리군에서 대조군에 비해서 딜티아젠프의 소실속도정수값은 유의성(p<0.05)있게 감소하였으며, 소실반감기(t_{1/2})값은 유의성(p<0.05)있게 연장되었다.

4. AUC가 유의성있게 증가하여, 상대적 생체이용률이 시메티딘 전처리군에서 149%로 증가하게 된 것은 딜티아젠프의 소실속도정수의 감소에 기인된 것으로 사료되었다.

딜티아젠프와 시메티딘을 장기간 병용투여시는 안전하고 합리적인 약물요법을 위해서 상호작용을 고려하는 것이 바람직하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 조선대학교의 2001년도 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 깊이 감사 드린다.

문 헌

- 1) AHFS, *Drug Information*, ASHP, MD, U.S.A. pp. 1317-1324 (1988).
- 2) A. Schwarz. *et al.*, Pharmacology of calcium antagonists, *Am. J. Cardiol.*, **55**(7), 3C-7C (1985).
- 3) H. Scholz, Pharmacological aspects of calcium channel blockers, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **10**, 869-872 (1997).
- 4) M. Epstein. and R.D. Loutzenhister, Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics, *Am. J. Kidney Dis.*, **16**, 10-14 (1990).
- 5) L.M. Ruilope, and J. M. Alcaar, Renal effects of calcium entry blockers, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **4**, 979-82 (1990).
- 6) P. B. Sterzel, Renal actions of calcium antagonists, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **10**, 17-22 (1987).
- 7) J.L. Reid. *et al.*, Pharmacokinetics of calcium antagonists, *J. Cardiovasc Pharmacol.*, **12**(Suppl 7), S22-S26 (1988)
- 8) M. Eichelbaum and H. Echizen, Clinical pharmacology of calcium antagonists, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **6**, 963-967 (1984).
- 9) G. Bianchetti, M. Regazzi, R. Rondanelli, V. Ascalone and P.L. Morselli, Bioavailability of diltiazem as a function of the administered dose, *Biopharm. Drug Dispos.*, **12**, 391-401 (1991).
- 10) W. Homsy. *et al.*, The site of absorption in the small intestine determines diltiazem bioavailability in the rabbit, *Pharm. Res.*, **12**(11), 1722-6 (1995).
- 11) P.H. Hermann, S.D. Rodger, G. Remones, J.P. Thenot, D.R. London and P.L. Morselli, Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **24**, 349-352 (1983).
- 12) W. Homsy. *et al.*, Metabolism of diltiazem in hepatic and extrahepatic tissues of rabbits, *Pharm. Res.*, **12**(4), 609-14 (1995).
- 13) C.D. Klaassen, M.O. Amdur and J. Doull, *Toxicology*, McGraw-Hill, New York, U.S.A., pp. 113-186 (1999).
- 14) V. Rovei, R. Gomeni, M. Mitchard, J. Larribaud, C. Blatrix, J.J. Thebault and P.L. Morselli, Pharmacokinetics and metabolism

- of diltiazem in man, *Acta Cardiol.*, **35**, 35-45 (1980).
- 15) P.K. Yeung, S.J. Mosher, M.A. Quilliam and T. J. Montague, Species comparison of pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in humans, dogs, rabbits and rats, *Drug Metab. Dispos.*, **18**, 1055-1059 (1990).
 - 16) P. Hoglund and L.G. Nilsson, Pharmacokinetics of diltiazem and its metabolites after single and multiple dosing in healthy volunteer, *Ther. Drug Monit.*, **11**, 558-566 (1998).
 - 17) R.H. Levy, K.E. Thummel and W.F. Trager, *Metabolic drug interactions*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, U.S.A., pp. 653-659 (2000).
 - 18) L.M. Johnson, S.M. Lankford and S.A. Bai, The influence of cimetidine on the pharmacokinetics of the enantiomers of verapamil in the dog during multiple oral dosing, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **18**, 117-123 (1995).
 - 19) G. Mikus, M. Eichelbaum and C. Fischer, Interaction of verapamil and cimetidine: stereochemical aspects of drug metabolism, drug disposition and drug action, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **253**, 1042-1048 (1990).
 - 20) M.S. Smith, M.C. Benyunes and T.D. Bjornsson, Influence of cimetidine on verapamil kinetics and dynamics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 551-554 (1984).
 - 21) A. Khan, S.J. Langley and F.G. Mullins, The pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine at steady state during concomitant administration of cimetidine or high dose ranitidine, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 519-522 (1991).
 - 22) J.B. Schwartz, R.A. Upton and E.T. Lin, Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 673-680 (1988).
 - 23) W. Kirch, K. Ramsch and H.D. Janisch, The influence of two histamine H₂-receptor antagonists, cimetidine and ranitidine, on the plasma levels and clinical effect of nifedipine and metoprolol, *Arch. Toxicol. Suppl.*, **7**, 256-259 (1984).
 - 24) L.C. Winship, J.M. Mckenney, J.T. Wright, J.H. Wood and R.P. Goodman, The effect of ranitidine and cimetidine on single-doses diltiazem pharmacokinetics, *Pharmacotherapy*, **5**, 16-9 (1985).
 - 25) M. Mazher, K.D. Popat and C. Sanders, Effect of cimetidine diltiazem blood levels, *Clin. Res.*, **32**, 741A (1984).
 - 26) K.J. Goebel and E.U. Kollé, High performance liquid chromatographic determination of diltiazem and four of its metabolites in plasma, *J. Chromatogr.*, **345**, 355-363 (1985).
 - 27) M.L. Rocci and W.J. Jusko, LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis, *Computer program in Biomedicine*, **16**, 203-211 (1983).
 - 28) J.S. Choi and J.H. Lee, Pharmacokinetics of diltiazem and major metabolite, desacetyldiltiazem after oral administered of diltiazem in mild medium Folate-Induced renal failure rabbits, *Arch. Pharm. Res.*, **24**, 333-337 (2001).
 - 29) J.S. Choi and Y.G. Kim, Pharmacokinetic changes of diltiazem and desacetyldiltiazem after oral administration of diltiazem in rabbits with diabetes mellitus induced alloxan, *Biopharm. Drug Dispos.*, **23**, 115-120 (2002).