

흰쥐에서 아톨바스타틴과 딜티아젠프의 약물동태학적 상호작용

정중화^a · 김현용^b · 최준식^b

^a조선대학교 의과대학

^b조선대학교 약학대학

Pharmacokinetic Interaction Between Diltiazem and Atorvastatin in Rats

Joong Hwa Chung^a, Hyun Yong Kim^b and Jun Shik Choi^b

^aCollege of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

^bCollege of Pharmacy, Chosun University, Gwangju, Korea

The purpose of this study was to investigate the effect of atorvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem (15 mg/kg) after oral administration of diltiazem with or without atorvastatin (0.5, 1.5 and 3.0 mg/kg) in rats. Coadministration of atorvastatin increased significantly ($p < 0.05$, 3.0 mg/kg) the plasma concentration-time curve (AUC) and the peak concentration (C_{max}) of diltiazem compared to the control group. The total plasma clearance (CL/F) of diltiazem was decreased significantly ($p < 0.05$, 3.0 mg/kg) compared to the control group. The relative bioavailability (RB%) of diltiazem was increased from 1.14- to 1.49-fold. Coadministration of atorvastatin did not significantly change the elimination rate constant (K_{el}), terminal half-life ($T_{1/2}$) and the time to reach the peak concentration (T_{max}) of diltiazem. Based on these results, we can make a conclusion that the significant changes of these pharmacokinetic parameters might be due to atorvastatin, which possesses the potency to inhibit the metabolizing enzyme (CYP3A4) in the liver and intestinal mucosa, and also inhibit the P-glycoprotein (P-gp) efflux pump in the intestinal mucosa.

□ Key words – Diltiazem, Atorvastatin, Pharmacokinetics, CYP3A4, P-gp

딜티아젠프(Diltiazem)은 칼슘채널차단제로서 혈관이완작용이 있어 고혈압, 협심증 및 부정맥 치료에 널리 사용되고 있다.¹⁾ 딜티아젠프는 혈장 중 칼슘농도의 변화 없이 세포외액에 있는 칼슘이 심근세포와 혈관 평활근세포막을 통과하는 통로를 차단하고 심장근육과 혈관평활근의 수축과정을 차단하여 심장 수축력을 감소시키고 전신의 동맥과 관상동맥을 이완시킨다. 또한 신혈관을 이완시키고 그에 따라 신장으로의 혈액 유입을 증가시켜 사구체여과율과 신나트륨 배설을 증가시키고 그에 따라 신장 혈압을 저하시킴으로 동맥성 고혈압의 1차 선택 약으로 사용된다.²⁻⁵⁾ 딜티아젠프는 경구투여시 약 80%가 신속히 소장을 통해 흡수되지만 간 초회통과효과 때문에 생체이용률이 30-55%로 낮고 분포용적은 큰 편이다.^{6,7)} 딜티아젠프는 간에서 주 대사물질인 desacetyldiltiazem으로 대사된 후 O-demethylation 및 N-demethylation이 일어난다. 이어서 딜티아젠프의 대사체들은 glucuronide 및 sulfate와 포합반응이 일

어나며, 간에서의 대사는 주로 cytochrome P450(CYP3A4)에 의해 일어난다.⁸⁾

CYP3A4는 대부분 생체의 간에서 존재하지만 장관강막에도 존재한다.⁹⁻¹⁰⁾ 흰쥐나 가토에서 딜티아젠프는 대부분 간에서 대사 되지만, 소장에서도 대사되며, 특히 소장상피세포에서 많이 대사되는 것으로 보고되었다.^{11,12)} *In vitro* 실험에서도 딜티아젠프는 대부분 간에서 대사 되지만 소장과 신장에서 대사 받는 것으로 보고되었다.¹³⁾ 경구투여시 딜티아젠프의 생체이용률은 대부분 CYP3A4대사효소로 인해 감소되나, P-당단백질(P-glycoprotein)의 역류작용도 받는다고 보고되었다. 예컨대 Yusa 등은 칼슘채널차단제인 베라파밀, 니칼디핀, 그리고 딜티아젠프는 P-당단백질의 다제내성작용을 경쟁적으로 저해한다고 보고하였다. Saeki등¹⁵⁾도 딜티아젠프는 P-당단백질의 기질이며 또한 억제작용이 있다고 보고하였다. P-당단백질은 분비성 내피세포에 존재하며 담낭내막, 신장 세뇨관, 장관강막, 태반, 고환 등의 혈관 내 분비성세포에 존재한다.¹⁶⁾ P-당단백질은 ATP의존적 약물의 유입을 차단하는 다제내성(multi-drug resistant, MDR)작용이 있다.¹⁷⁾ 이 단백질은 약성 종양세포막에도 존재하며 독소루비신, 도노마이신, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 아크티노마이신 D, 파크리탁셀 등 많은 약

Correspondence to : 최준식
조선대학교 약학대학
광주시 동구 서석동 375번지
Tel: 062-230-6365, Fax: 062-222-5414
E-mail: jsachoi@chosun.ac.kr

물의 세포내 유입을 감소시킨다고 보고되었다.¹⁸⁻²⁰⁾

아톨바스타틴은 hydroxymethylglutaryl-CoA(HMG-CoA) 환원효소 억제제이다. 고지혈증 치료제로서 고콜레스테롤 및 심장관상동맥질환이 동반한 환자에게 식이요법과 병용해서 사용함으로써 LDL-콜레스테롤의 농도를 저하시킨다.²¹⁾ 소장에서 신속하게 흡수되며 생체이용률이 12%로 아주 낮다. 아톨바스타틴은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며²²⁾ 최근 P-당단백질의 기질임이 증명되었다.^{23,24)} Holtzman 등은 *in vitro* 실험에서 아톨바스타틴이 P-당단백질을 억제한다고 보고하였다.²⁵⁾ 임상에서 고혈압 치료제와 콜레스테롤 저하제를 같이 사용하는 경우가 많다. 보고된바에 의하면 딜티아젠프와 심바스타틴을 동시투여시 딜티아젠프는 CYP3A4와 P-당단백질을 억제하여 심바스타틴의 생체이용률을 증가시켰다.²⁶⁾ 하지만 콜레스테롤 저하제가 칼슘채널 억제제에 미치는 영향은 보고된 바가 없다.

따라서 본 연구에서는 콜레스테롤 저하제인 아톨바스타틴과 딜티아젠프를 병용경구투여시 아톨바스타틴이 딜티아젠프의 약물동태에 미치는 영향을 연구하고자 하였다.

연구방법

시료, 시약 및 기기

딜티아젠프, 이미프라민 및 아톨바스타틴은 Sigma-Aldrich Co.(St. Louis, MO, USA)사에서 구입하였으며, 생리식염수(0.9% NaCl injectable solution)는 중외제약(Seoul, Korea)사의 것을 사용하였다. 시약인 *tert*-butylmethylether과 ammonium bromide는 Merck Co.(Darmstadt, Germany)사 제품을, triethylamine은 Junsei(Kyoto, Japan)사의 제품을, 그리고 메탄올과 아세트니트릴은 Merck Co.(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) 그리고 Communications Bus Module(CBM-10A), 컬럼은 3.9×300 mm, 10 μm, μ-bondapack(Waters Co, Ireland)사의 C₁₈ 컬럼을 사용하였다. Vortex mixer는 Scientific Industries(Bohemia, N.Y., USA)사 그리고 원심분리기는 Abbot(X-system, TM, USA)사의 기기를 사용하였다.

실험동물

일정한 조건에서 사육한 체중 270-300 g의 Sprague-Dawley 계 웅성 흰쥐를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 고정대에 고정시킨 다음 약물을 투여하였다. 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(SP45, I.D. 0.58 mm, O.D. 0.96mm ;Natsume Seisakusho CompanyLTD., Tokyo, Japan)을 삽입하여 혈액을 채취하였으며, 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 주사용 생리식염수에 녹인 헤파린(75 U/ml; 중외제약, Korea)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의

생리식염수를 피하로 보충해 주었다.

경구투여 및 시료 채취

흰쥐는 대조군 및 병용투여군으로 나누었다. 대조군은 딜티아젠프 15 mg/kg을 증류수(1.5 ml/흰쥐)에 용해시켜 경구투여하였고, 병용투여군은 딜티아젠프 15 mg/kg과 아톨바스타틴 0.5, 1.5 및 3.0 mg/kg을 동시에 증류수(1.5 ml/흰쥐)에 용해시켜 각각 경구투여 하였다. 혈액은 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24 시간에서 0.5 ml를 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리 한 다음 혈장 0.2 ml를 취해 측정 전까지 -40°C에 냉동 보관하였다.

딜티아젠프 분석

혈장 딜티아젠프 분석은 Goebel²⁷⁾등의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.2 ml에 2 μg/ml 이미프라민 50 μl와 *tert*-butylmethylether 1.2 ml를 가하고 vortex mixer에서 2분 추출하였다. 이것을 13,000 rpm에서 10분 원심분리 한 다음 유기용매층 1.0 ml를 다른 시험관으로 옮기고 0.01 N-염산 0.2 ml를 넣고 vortex mixer에서 2분간 용해시킨 후 13,000 rpm에서 10분 원심분리하여 상층액은 버리고 수층 50 μl를 주입하였다.

HPLC조건 및 혈장크로마토그램

HPLC기기용 컬럼은 μ-bondapack C₁₈을, 이동상은 메탄올:아세트니트릴:0.04M ammonium bromide:triethylamine (24:31:45:0.1, v/v/v/v, 초산으로 pH 7.4로 조절) 비율로 섞고 기포를 제거한 후 사용하였으며, 유속은 1.5 ml/min으로 UV검출기의 파장은 237 nm에서 측정하였다. 실온에서 이미프라민은 10.4 min, 딜티아젠프는 8.0 min에서 분리되었으며, 분리가 양호하였다.

혈중 검량곡선은 딜티아젠프 5, 10, 20, 50, 100, 200 및 500 ng/ml 해당량 50 μl과 2 μg/ml 이미프라민 50 μl를 각 시험관에 가한 후 흰쥐에서 채취한 혈장 0.2 ml를 가하여 vortex mixer로 2분 녹인 후 위의 분석법과 동일한 방법으로 측정하여 검량선을 작성하였다.

이렇게 작성한 검량선은 딜티아젠프는 $y=176.05x-1.0204$ ($r=0.9999$)로 나타내었다.

딜티아젠프의 약물동태학적 분석

약물동태학적 분석은 noncompartmental pharmacokinetic analysis으로 LAGRAN computer program²⁸⁾을 이용하였다. 무한대까지의 혈중농도곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve, AUC)은 사다리꼴공식에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였다. 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 토탈클리어런스(CL/F)는 Dose/AUC로 구했으며, 소실속도정수(K_{el})는 배설상의 혈중농도의

회귀분석에 의해, 반감기($T_{1/2}$)는 $0.693/K_{el}$ 로 구했다. 그리고 병용투여군의 상대적 생체이용률(R.B.)은 병용투여군의 AUC에 대한 대조군 AUC의 백분율로 구했다.

통계 처리

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

연구결과 및 고찰

흰쥐에서 딜티아젠크를 단독경구투여와 아톨바스타틴과 병용경구투여 한 후 얻은 딜티아젠크의 평균혈장농도는 Fig. 1과 같으며, 딜티아젠크를 단독 혹은 딜티아젠크와 아톨바스타틴을 병용투여한 흰쥐에서 얻은 딜티아젠크의 약물동태학 파라메타는 Table 1과 같다.

딜티아젠크를 아톨바스타틴과 병용투여 시 혈장중 딜티아젠크의 최고혈중농도(C_{max})는 대조군에서 171 ± 40.8 ng/ml, 아톨바스타틴 병용투여군에서는 각각 189 ± 47.3 ng/ml(0.5 mg/kg), 202 ± 50.5 ng/ml(1.5 mg/kg) 및 220 ± 52.0 ng/ml(3.0 mg/kg)이었다. 혈장농도곡선하면적(AUC)은 대조군에서 360 ± 90.3 ng/ml·hr이며 아톨바스타틴 병용투여군에서 각각 412 ± 103 ng/ml·hr(0.5 mg/kg), 453 ± 113 ng/ml·hr(1.5 mg/kg), 538 ± 135 ng/ml·hr(3.0 mg/kg)이었다. 토달클리어런스(CL/F)는 대조군에서 695 ± 173 ml/kg·min이며 아톨바스타틴 병용투여군에서 각각 606 ± 152 ml/kg·min(0.5 mg/kg), 551 ± 138 ml/kg·min(1.5 mg/kg), 464 ± 116 ml/kg·min(3.0 mg/kg)이었

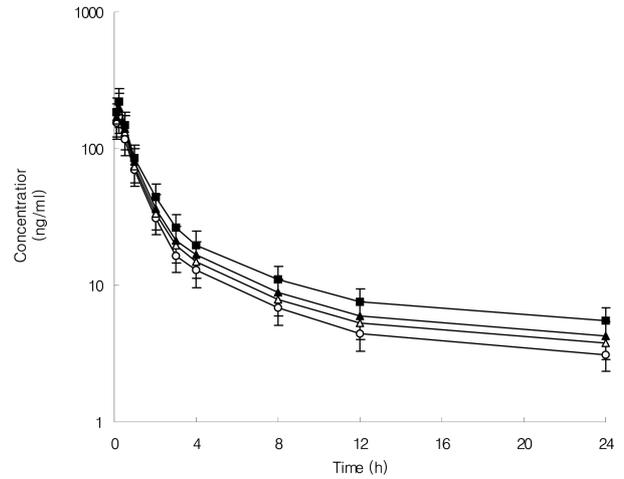


Fig. 1. Mean plasma concentration of diltiazem after oral administration of diltiazem(15 mg/kg) with or without atorvastatin(0.5, 1.5 and 3.0 mg/kg) to rats.

- ; Control(diltiazem 15 mg/kg oral)
- △; Coadministered with atorvastatin 0.5 mg/kg
- ▲; Coadministered with atorvastatin 1.5 mg/kg
- ; Coadministered with atorvastatin 3.0 mg/kg

다. 병용투여군에서 AUC 및 C_{max} 는 대조군에 비해 증가하였으며 3.0 mg/kg 병용투여군에서만 유의성($p<0.05$) 있게 증가되었다. CL/F는 대조군에 비해 유의성($p<0.05$, 3.0 mg/kg) 있게 감소하였다, 상대적생체이용률은 병용투여군에서 114-149%로 증가하였다. 딜티아젠크의 소실속도정수(K_{el}), 소실반감기($T_{1/2}$) 및 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 유의성 있는 차

Table 1. Pharmacokinetic parameters of diltiazem after oral administration of diltiazem(15 mg/kg) with atorvastatin(0.5, 1.5 and 3.0 mg/kg) to rats

Parameters	Control	Atorvastatin		
		0.5 mg/kg	1.5 mg/kg	3.0 mg/kg
AUC(ng/ml·h)	360±90.3	412±103	453±113	538±135*
C_{max} (ng/ml)	171±40.8	189±47.3	202±50.5	220±52.0*
CL/F(ml/kg·min)	695±173	606±152	551±138	464±116*
T_{max} (h)	0.25	0.25	0.25	0.25
K_{el} (h ⁻¹)	0.065±0.016	0.062±0.015	0.061±0.014	0.058±0.014
$T_{1/2}$ (h)	10.7±2.61	11.2±2.80	11.4±2.84	11.9±2.97
R.B.(%)	100	114	126	149

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_{max} , peak concentration;

CL/F, total plasma clearance;

T_{max} , time of peak concentration;

K_{el} , elimination rate constant;

$T_{1/2}$, terminal half-life;

R.B., AUC rate compared to AUC control.

이가 없었다.

딜티아젬은 지용성이며 광범위하게 체내조직에 분포되므로, 분포용적이 크고 초회통과대사를 받아 생체이용률이 개체간 변동이 크며 장간순환을 하는 약물이다.²⁹⁾ Yeung등³⁰⁾의 연구에 의하면 사람, 개, 토끼와 쥐의 혈액 중 딜티아젬의 주 대사체는 M-monodemethyldiltiazem(MA), desacetyldiltiazem(M₁) 및 -monodemethyldiltiazem(M₂) 등이 검출되었다고 보고되었다. 그중에 사람과 개에서는 MA, 토끼와 쥐에서는 M₁이 가장 많다고 보고되었다.

아톨바스타틴과 병용투여로 인해 경구용 딜티아젬의 생체이용률은 증가되었다. Yusa등은 칼슘채널 길항제인 딜티아젬과 베라파밀의 생체이용효율의 저하는 CYP3A4 대사효소에 의해 주로 감소되었지만, 장관강막에 존재한 P-당단백질의 efflux작용도 받는다고 보고하였다.^{14,15)} 소장에서 P-당단백질은 CYP3A4와 장관막을 향한 내피세포에 같이 있으며,³¹⁾ 많은 약물들이 흡수를 저해하며, 흡수 전 대사에 협동적으로 관여하는 것으로 보고되었다.³²⁻³⁵⁾ 예컨대 아톨바스타틴은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며²²⁾ 최근 P-당단백질의 기질임이 증명되었다.^{23,24)} Holtzman등은 *in vitro* 실험에서 아톨바스타틴이 P-당단백질을 억제한다고 보고하였다.²⁵⁾ 보고된바에 의하면 딜티아젬과 심바스타틴을 동시투여시 딜티아젬은 CYP3A4와 P-당단백질을 억제하여 심바스타틴의 생체이용률을 증가시켰다.²⁶⁾ 이러한 결과는 Taylor등³⁶⁾의 아톨바스타틴을 싸이클로스포린과 동시투여시 아톨바스타틴은 싸이클로스포린의 AUC를 증가시켰다는 보고와 유사하였다. 아톨바스타틴은 CYP3A4와 P-당단백질의 억제약물로서 병용투여시 증가된 생체이용률은 아톨바스타틴이 흰쥐의 장관막 세포에 있는 P-당단백질의 역류작용을 억제 및 CYP3A4의 대사를 감소시켰기 때문이라고 사료된다.

아톨바스타틴은 콜레스테롤 저하제로써 임상에서 고혈압 치료제와 동시에 사용하는 경우가 많다. 그러므로 임상에서 아톨바스타틴과 딜티아젬을 동시에 사용할 때 주의를 기울이는 것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

딜티아젬(15 mg/kg)과 아톨바스타틴(0.5, 1.5 및 3.0 mg/kg)을 병용투여시 혈장중 딜티아젬의 약물동태학적 파라메타는 다음과 같다.

최고혈중농도(C_{max}) 및 혈장농도곡선하면적(AUC)는 대조군에 비해 유의성(p<0.05, 3.0 mg/kg) 있게 증가하였다.

토탈클리어런스(CL/F)는 대조군에 비해 유의성(p<0.05, 3.0 mg/kg) 있게 감소하였다.

상대적생체이용률(RB%)은 아톨바스타틴 병용투여군에서 1.14-1.49배로 증가하였다.

이상의 결과는 아톨바스타틴이 CYP3A4 효소를 억제하고

P-당단백질의 efflux작용을 억제하여 나타난 것으로 사료된다.

임상에서 딜티아젬을 아톨바스타틴과 함께 병용경구투여시 딜티아젬의 약물동태에 미치는 영향을 고려하여 용량을 조절하는 것이 바람직하다고 사료된다.

참고문헌

1. AHFS Drug Information, AHFS., 1988; 1317-24.
2. Scholz H. Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovasc. Drugs Ther* 1997; 10: 869-72.
3. Epstein M, and Loutzenhister RD. Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am. J. Kidney Dis* 1990; 16: 10-4.
4. Ruilope LM, Alcaar JM. Renal effects of calcium entry blockers. *Cardiovasc. Drugs Ther* 1990; 4: 979-82.
5. Sterzel PB. "Renal actions of calcium antagonists." *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1987; 10: 17-22.
6. Eichelbaum M, Echizen H. Clinical pharmacology of calcium antagonists: a critical review. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1984; 6: 963-7.
7. Bianchetti G, Regazzi M, Rondanelli R, *et al.* Bioavailability of diltiazem as a function of the administered dose. *Biopharm. Drug Dispos* 1991; 12: 391-401.
8. Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, *et al.* Toxicology. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999; 113-86.
9. Watkins PB, Wrighton SA, Schuetz EG, *et al.* Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J. Clin. Invest* 1987; 80: 1029-36.
10. Kolars JC, Schmieglin-Ren P, Dobbins 3rd WO, *et al.* Heterogeneity of cytochrome P450III_A expression in rat gut epithelia. *Gastroenterology* 1992; 102: 1186-98.
11. Lefebvre M, Homsy W, Caille G, *et al.* First-pass metabolism of diltiazem in anesthetized rabbits: role of extrahepatic organs. *Pharm. Res* 1996; 13: 124-8.
12. Homsy W, CaillG, Souich P. The site of absorption in the small intestine determines diltiazem bioavailability in the rabbit. *Pharm. Res* 1995; 12: 1722-6.
13. Homsy W, Lefebvre M, Caille G, *et al.* Metabolism of diltiazem in hepatic and extrahepatic tissues of rabbits: *in vitro* studies. *Pharm. Res* 1995; 12: 609-14.
14. Yusa K, 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* 1989; 49: 5002-6.

15. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, *et al.* P-glycoprotein-mediated transcellular transport of MDR-reversing agents. *FEBS Lett* 1993; 324: 99-102.
16. Chaudhary PM, Robinson IB. Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell* 1991; 66: 85-94.
17. Van Asperen J, Van Tellingen O, Sparreboom A, *et al.* Enhanced oral bioavailability of diltiazem in mice treated with the p-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. *Br. J. Cancer* 1997; 76: 1181-3.
18. Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies. *Cancer Res* 1970; 30: 1174-84.
19. Ford JM. Modulators of multidrug resistance preclinical studies. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am* 1995; 9: 337-61.
20. Fruehauf JP, Manetta A. Use of extreme drug resistance assay to evaluate mechanisms of resistance in ovarian cancer: Taxol resistance and MDR1 expression. *Contrib. Gynecol. Obstet* 1994; 19: 39-52.
21. Lea AP, McTavish D. Atorvastatin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. *Drugs* 1997; 53: 828-47.
22. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin. Pharmacokinet* 2003; 42: 1141-60.
23. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, *et al.* Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J. Clin. Pharmacol* 2000; 40: 91-8.
24. Wu X, Whitheld LR, Stewart BH. Atorvastatin transport in the Caco-2 cell model: contributions of P-glycoprotein and proton-monocarboxylic acid co-transporter. *Pharm. Res* 2000; 17: 209-15.
25. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in Statin Drug Interactions. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1601-07.
26. Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, *et al.* The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther* 2000; 67: 267-74.
27. Goebel KJ, and Kolle EU, High performance liquid chromatographic determination of diltiazem and four of its metabolites in plasma. *J. Chromatogr* 1985; 345: 355-63.
28. Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T, *et al.* pharmacokinetics analysis program for microcomputer. *J. Pharm. Dyn* 1981; 4: 879-83.
29. Hermann PH, Rodger SD, Remones G, *et al.* Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1983; 24: 349-52.
30. Yeung PK, Mosher SJ, Quilliam MA, and Montague TJ. Species comparison of pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in humans, dogs, rabbits and rats. *Drug Metab. Dispos* 1990; 18: 1055-9.
31. Gottesman MM, and Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem* 1993; 62: 385-427.
32. Gan LS, Moseley MA, Khosla B, *et al.* CYP3A-Like cytochrome P450-mediated metabolism and polarized efflux of cyclosporin A in Caco-2 cells: interaction between the two biochemical barriers to intestinal transport. *Drug Metab. Dispos* 1996; 24: 344-9.
33. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv. Drug Deliv. Rev* 1996; 27: 161-70.
34. Wachter VH, Silverman JA, Zhang Y, *et al.* Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *J. Pharm. Sci* 1998; 87: 1322-30.
35. Ito K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption theoretical approach. *Pharm. Res* 1999; 16: 225-31.
36. Taylor PJ, Kubler PA, Lynch SV, *et al.* Effect of atorvastatin on cyclosporine pharmacokinetics in liver transplant recipient. *Ann. Pharmacother* 2004; 38: 205-8