서방형 Diltiazem 제제의 개발을 위한 약동학/약력학적 특성 검토[†]

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

유경상, 배균섭, 조주연, 장인진, 신상구

= Abstract =

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis for Development of a Controlled-Release Diltiazem Formulation

Kyung-Sang Yu, Kyun-Seop Bae, Joo-Youn Cho, In-Jin Jang, Sang-Goo Shin

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University, and
Clinical Pharmacology Unit, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea*

Background : We evaluated the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics for the development of a new controlled-release diltiazem formulation in healthy volunteers from plasma concentration-time profiles and electrocardiographic changes.

Methods : Single dose rising crossover studies were done in 12 volunteers. Test formulation 90 mg, 180 mg, and 240 mg capsules were administered orally with 1 week intervals. In 8 of the 12 subjects, a crossover study with reference formulation(Diltelan 180 mg) was done. Blood samples and EKG measurements were obtained until 48 hours after drug administration. The plasma concentrations of diltiazem were assayed by HPLC. PQ and QT intervals on EKG lead II were analyzed by EKG analysis software using an AD converter. Pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartmental analysis ; pharmacodynamic parameters were calculated non-parametrically by mixed-effect modeling.

Results : After administration of 90 mg capsules, the plasma concentration-time curve demonstrated a single peak at 3 hours after administration and a monophasic decay pattern thereafter ; after 180 mg and 240 mg

[†]본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(06-97-024) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28, ☎ 110-799

전 화 : 02) 740-8286 FAX : 02) 745-7996

capsules two peaks, one at less than 1 hr after administration and another at 6~10 hours after administration, were noted. The concentration-time curves were similar for the 180 mg group and the 240 mg group, and the AUC values were not significantly different from each other. The AUC/dose ratio showed non-linearity (i.e., differences in bioavailability) and was smallest in the 90 mg dose group and greatest in the 180 mg dose group.

Analysis of time-concentration-effect and concentration-effect revealed a correlation between plasma concentrations and PQ intervals in the 180 mg and 240 mg group, but no consistent hysteresis or proteresis patterns were seen. QT intervals did not show any consistent change over time nor did they have any correlation with plasma concentrations. A linear model was used for PK-PD modeling between plasma concentrations and PQ intervals; the results were $keo = 4.24 \text{ hr}^{-1}$, $\text{slope} = 0.50 \text{ msec} \cdot \text{ml/ng}$, and $\text{intercept} = 1.00 \text{ msec}$.

Compared with pharmacokinetic parameters from the reference formulation or published data of existing controlled-release formulations, the C_{max} and AUC of test formulations 180 mg and 240 mg formulations, were more than 1.5 times greater; the large C_{max} seemed to be related to the frequent adverse effects such as headache in the study subjects.

Conclusion : For controlled-release formulations, it is difficult to extrapolate *in vitro* data (such as dissolution tests) to *in vivo* data, especially for those drugs with a large first-pass effect. Therefore, in developing controlled-release formulations, the formulation should be always evaluated clinically after preclinical testing. A multiple dose pharmacokinetic study after a single dose study would be necessary.

KEY WORDS : Diltiazem · Controlled-release · Pharmacokinetics · Pharmacodynamics · Electrocardiogram.

서 론

1970년대 초 개발되어 협심증, 부정맥, 고혈압 등의 치료에 사용되고 있는 칼슘통로 차단제인 diltiazem은 benzothiazepine 유도체로서 경구 투여 후 소화관에서 대부분 흡수되나, 초회통과 대사(first-pass metabolism)로 인하여 생체이용률은 40~50%에 불과하고, 대사능의 차이로 인하여 개인간 약동학적 파라미터가 크게 다를 수 있으며, 반복 투여시 대사의 포화로 인하여 상당한 약물의 축적이 일어날 수도 있다^{1,2,3}. 투여 후 일반 제형의 경우 1~3시간, 서방 제형의 경우 6~12시간에 최고 혈장 농도에 도달한다.

혈장에서 diltiazem은 70~85%가 혈장 단백질과 결합하며, 이 중 35~40%가 알부민에 결합한다. Diltiazem은 자체의 대사체나 다른 약물들에 의하여 단백질 결합으로부터 유리되지 않는 것으로 알려져 있다^{4,5}.

투여 후 diltiazem은 대부분 간에서 deacetylation, N-demethylation 및 O-demethylation을 거쳐 2종의 활성형 대사체(deacetyldiltiazem, N-demethyldiltiazem)를 포함한 수종의 대사체로 대사되어 일부 축합반응을 거쳐 요 중으로 배설되며, 투여량의 5% 미만이 대사되지 않은 채로 요중 배설된다⁶.

Diltiazem은 반복 투여 후 혈압 및 심박수를 유의하게 감소시키며⁷, 심전도 상에서 PQ 간격 및 QT 간격을 증가시키나 혈장 농도와의 상관관계는 미약하거나 없는 것으로 보고되었다⁸. 임상적인 효과를 나타내는 혈중 농도는 보고자마다 다르나 대개 혈장에서 50~200 ng/ml, 또는 100~300 ng/ml이다^{9,10}.

Diltiazem 일반 제형의 경우 체내 반감기가 비교적 짧아서(3~5시간) 1일 3회 투여하여야 하므로 환자의 순응도(compliance)가 감소하는 단점이 있기 때문에 서방형 제제에 대한 연구가 지속되고 있다¹¹. 현재 구미 및 일본 등의 경우 diltiazem 서방형 제제의

Fig. 1. *In vitro* dissolution profiles of (A) test formulation 90 mg in pH 6.8 ($n=6$, mean $\pm$ SD) (B) test formulation 180 mg (●), 240 mg (■) and reference formulation (○) in pH 6.8 ($n=6$, mean $\pm$ SD).

사용이 속방형 제제의 사용보다 증가하고 있다.

최근 국내에서 개발 중인 새로운 서방형 diltiazem (시험제제)의 *in vitro* 용출 특성은 90 mg 제형의 경우 1일 2회 투여에 적합하도록 pH 6.8에서 3시간에 56% 정도의 용출이 이루어지며 12시간에 84%의 용출이 되도록 제형의 특성이 조절되었다. 180 mg 및 240 mg의 경우 1일 1회 투여에 적합하도록 충분한 혈중 농도 plateau 기간을 유지하기 위하여 기존의 서방형 제제(Diltelan® 180 mg; 비교제제)를 대조약물로 하여 3시간에 24~27%, 12시간에 73~80%, 24시간에 90~95%의 용출이 되도록 제형이 설계되었으며, 비교제제의 경시적 용출량보다는 약

간 상향 조정되어 있다(Fig. 1).

본 연구에서는 이러한 시험제제 및 비교제제의 약동학적 특성 및 약력학적 특성을 각 용량 투약 후 혈장 농도 및 심전도의 변화로부터 검토하고 혈장 농도와 심전도 변화와의 관계를 분석하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

특별한 병력이 없고 평소 다른 약물을 복용하지 않는 20~40세의 건강한 성인을 대상으로 모집한 자원

자 중 문진, 이학적 검사, 심전도 검사, 일반혈액 검사, 일반화학 검사, 요 검사 등을 실시하여 정상적인 심장, 간장 및 신장 기능 등을 가지고 있다고 판단된 12명(남자 6명, 여자 6명)을 대상으로 하였으며 이들은 모두 설명서를 받고 본 연구에 대하여 충분히 설명을 들은 후 자의로 참여 여부를 결정하고 동의서에 서명하였다. 이들의 평균 연령은 26.9세(표준편차 3.1), 평균 신장은 166.4 cm(표준편차 5.2), 평균 체중은 57.3 kg(표준편차 6.8)이었으며, 시험 개시 전 1주 이내에 다른 약물을 복용하지 않았다.

본 연구는 연구계획 및 동의 취득 등에 관하여 서울 대학교 병원 임상시험 심사위원회(IRB)의 승인을 받은 후 시행되었고, KGCP 규정을 준수하여 수행되었으며, IRB 승인 양식으로 모든 피험자에게 설명 후 서면 동의를 받았다.

2. 연구방법

피험자 12명을 반으로 나누어 6명씩 순차적으로 진행하였으며, 각 피험자에게 첫날 아침 시험제제(새로운 서방형 diltiazem) 90 mg 캡슐을 1회 경구 투여한 후 48시간 동안 정해진 일정에 의하여 채혈 및 심전도 측정을 하였고, 투약일 기준으로 각각 1주 후에 시험제제 180 및 240 mg 캡슐을 1회 투여한 후 같은 방법으로 교차시험을 진행하였다. 투약 용량 순서는 안전성을 고려하여 순차적으로 증량하였다. 다음 1주 후에는 12명 중 8명을 대상으로 비교제제(기존의 서방형 diltiazem인 Diltelan® 180 mg)를 1회 투여한 후 같은 방법으로 시험을 진행하였다. 첫 용량 시험 직후 피험자 1명(7번 피험자)은 부작용으로 인하여 자의 탈락하였으며, 이후 시험은 11명으로 진행하였다.

피험자들은 투약 전날 오후 10시부터 다음날 투약 후 4시간까지 공복 상태를 유지하였으며 투약 후 24시간 동안 카페인이나 알콜을 함유하는 음료의 섭취를 제한받았다. 약은 200 ml의 물과 함께 복용하였고 투약 2시간 후에 150 ml의 물을 섭취하였으며 투약 4시간 후에 점심 식사를 하였고 그 이후에는 음식물 섭취를 제한하지 않았다.

취를 제한하지 않았다.

채혈은 상박부에 거치한 heparin-locked(100 unit/ml) 정맥내 카테터로부터 시행하였으며, 투약 직전 대조 혈액 10 ml를 취하고 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 34, 48 시간에 각각 7 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈액은 15분간 냉장하여 방치한 다음 3000 rpm에서 15분 동안 원심분리하여 혈장을 분리한 후 약물 농도 측정시까지 -70℃에서 냉동 보관하였다.

심전도 측정은 투약 전 기저치 및 투약 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24시간에 각각 PQ 간격, QT 간격 및 심박수를 측정하였다. EKG monitor를 AD(analog-digital) 변환기로 컴퓨터에 연결하여 lead II에서 심전도 분석 프로그램을 이용하여 측정하였고, 각각 3개 이상의 파형에서 기록하여 평균을 취하였으며, QT 간격은 QoT(QRS군의 시작점에서 T파의 시작점까지), QaT(QRS군의 시작점에서 T파의 정점까지), QeT(QRS군의 시작점에서 T파의 끝점까지)의 3가지를 측정하였다⁸⁾.

3. 혈장 diltiazem 농도 측정

혈장 diltiazem 농도의 측정은 역상(reverse phase) HPLC법으로 측정하였으며, 고정상은 직경 5 μ m의 C₁₈ microsphere로 충전된 Waters Nova-Pak®(3.9×150mm) column을 이용하였고, 이동상은 60 mM KH₂PO₄와 acetonitrile(CH₃CN)의 70 : 30(vol : vol) 혼합액에 triethylamine을 5mM 되도록 가하고 pH 4.0으로 조정하여 사용하였다. Diltiazem을 237 nm에서 자외선 검출기(UV detector)로 검출하였고 농도는 peak height ratio에 의하여 표준검량선(standard curve)에서 산출하였다¹²⁾. Pump는 Gilson® 302를 flow rate=1.0 ml/min으로 하여 사용하였으며, 검출기는 Gilson® 118 UV/VIS detector를 사용하였다. 혈장 diltiazem 농도의 측정을 위한 내부 표준물질(internal standard)로는 diphenhydramine HCl을 사용하였으며, 혈장 2 ml를 내부 표준물질 0.1 ml 및 carbonate 완충액(pH

Fig. 2. Representative liquid chromatograms obtained from (A) drug-free plasma with internal standard (I.S.; diphenhydramine) (B) plasma sample containing I.S. and diltiazem (DTZ). The retention times for I.S. and DTZ were 4.7 and 5.5 minutes, respectively.

9.0) 0.1 ml와 함께 4 ml의 추출용매(hexane : isoamylalcohol=98 : 2)로 추출한 후 0.01 M HCl 0.15 ml를 유기용매층에 넣고 원심분리한 다음 유기용매층을 제거하고 35 μ l의 수용액 층을 HPLC injector(Rheodyne®)에 주입하여 측정하였다. 이러한 방법에 의한 diltiazem의 최저 측정 가능 농도는 약 5.0 ng/ml였으며, 회수율은 91~97%였고 측정 방법의 일간변동 변이계수는 5% 이하였다(Fig. 2).

4. 자료처리 및 분석

제형에 따른 시험제제의 약동학적 특성은 기존 일반 제형의 생물학적 동등성 검토에서 사용되는 파라미터

인 농도-시간 곡선하 면적(AUC) 및 최고 농도(C_{max}), 그리고 최고 농도 도달 시간(T_{max}), CL/F (oral clearance; 경구 청소율), $t_{1/2\beta}$ (최종 반감기) 등을 각 용량별로 분석하였으며¹³⁾, 심전도 변화는 농도 변화에 따른 PQ, QoT, QaT, QeT 간격의 변화를 linear 또는 E_{max} 약력학 모델에 의하여 분석하여 약력학적 파라미터를 산출하였다.

약동학적 파라미터는 non-compartmental 분석법을 이용하여 산출하였으며, 약력학적 파라미터는 우선 농도-효과 곡선 및 시간-농도-효과 곡선에서 변수별로 상관 관계를 검토한 다음 NONMEM 프로그램을 이용한 direct link PK-PD modeling을 하여 effect compartment의 k_{eo} (equilibration rate constant)

Fig. 3. Average plasma drug concentration-time curves after test formulation 90 mg(○), 180 mg(□) 240 mg(△) and reference formulation 180 mg(▽) oral administration (mean+SEM). Upper : linear scale. Lower : semilog scale

Table 1. Summary of pharmacokinetic parameters obtained from the different dose formulations

	AUC [ng · hr/ml]	Cmax [ng/ml]	Tmax [hr]	CL/F [L/hr]	t _{1/2α} [hr]
90 mg					
Mean	886.04	79.80	3.50	121.46	5.92
SEM	110.62	10.36	0.26	15.97	0.32
180 mg*,**					
Mean	3487.15	234.97	7.45	59.98	6.48
SEM	381.24	23.90	0.61	8.94	0.31
240 mg*					
Mean	3635.62	222.61	8.55	72.30	6.96
SEM	328.12	20.29	0.28	7.43	0.27
Ref 180 mg**					
Mean	2148.37	89.38	10.38	99.88	8.51
SEM	286.84	11.81	1.51	19.89	0.77

SEM=standard error of the mean

* The AUC, Cmax and Tmax values for the test formulation 180 mg and 240 mg group were not significantly different from each other ($p > 0.05$ by paired t-test).

** The AUC and Cmax values for the test 180 mg and reference 180 mg group were significantly different from each other ($p < 0.05$ by paired t-test).

등을 산출하였다.

심전도에서 QT 간격은 약물에 의한 영향 이외에도 심박수, 자율신경계 활성화, 측정 방법 등에 의하여 변하며, 이 중 심박수의 영향을 가장 크게 받는다^(14,15). 따라서 diltiazem에 의한 QT 간격의 변화를 관찰하

려면 심박수에 의한 영향을 보정하는 것이 필요하며, 여러 가지의 공식들을 이용한 방법들이 보고되어 있으나, 개개인의 파라미터를 구하지 않는 경우에는 단순 Bazett 방법 이외의 방법들이 뚜렷하게 우월한 점이 없으므로⁽¹⁶⁾ 본 연구에서는 다음과 같이 Bazett 공식

Fig. 4. AUC/dose ratios after test formulation(○) 90 mg, 180 mg, 240 mg and reference formulation(□) 180 mg oral administration (mean+SEM).

Fig. 5. Plasma diltiazem concentration and PQ interval changes over time in subject #1 after test formulation 180 mg oral administration.

Fig. 6. Plasma diltiazem concentration-effect (PQ interval change) curve in subject #1 after test formulation 180 mg oral administration.

Fig. 7. Plasma diltiazem concentration and PQ interval changes over time in subject #5 after test formulation 240 mg oral administration.

Fig. 8. Plasma diltiazem concentration-effect (PQ interval change) curve in subject #5 after test formulation 240 mg oral administration

을 사용하였다.

$$QTc\text{간격} = QT\text{간격} / \sqrt{RR\text{간격}} [\text{sec}]$$

AUC, AUC/dose ratio 등을 용량군별로 비교하는 통계적인 방법으로는 ANOVA를 이용하였으며, 군간 비교는 Duncan 및 Tukey법을 사용하였다. 시험제제 및 비교제제간의 통계적인 비교는 paired t-test 또는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다.

연구결과

1. 약동학

12명의 건강한 자원자에게 시험제제 90 mg 투여 후 측정된 혈장 diltiazem 농도는 투약 후 3시간 경

의 단일 peak와 이후의 monophasic decay 양상을 보였으며, 180 mg 및 240 mg 제형의 경우는 각각 1시간 이내 및 6~10시간 경에 이중 peak를 보였다 (Fig. 3). 각 용량군의 파라미터는 Table 1과 같다. AUC는 시험제제 90 mg, 180 mg, 240 mg 용량군에서 각각 평균 886.0, 3487.2, 3635.6 [ng·hr/mL]였으며, 비교제제 180 mg 용량군에서는 2148.4였다. Cmax는 시험제제 90 mg, 180 mg, 240 mg 용량군에서 각각 평균 79.8, 235.0, 222.6 [ng/mL]였으며, 비교제제 180 mg 용량군에서는 89.4였다.

약동학적 파라미터들은 시험제제 90 mg과 180 mg군간에 비선형적인 큰 차이를 보였고, 특히하게 180 mg 및 240 mg 제형의 AUC 및 Cmax는 서로 비슷하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 반면 시험제제 180 mg과 비교제제 180 mg간에는 큰 차이를 보여 AUC는 1.5배 이상, Cmax는 2.5배

Table 2. Previously published pharmacokinetic data of other controlled-release diltiazem formulations

Reference No.	No. of Subjects	Dose [mg]	Formula -tion	Cmax [ng/ml]	Tmax [hr]	$t_{1/2\beta}$ [hr]	AUC [ng · hr/ml]
Bialer <i>et al.</i> (1994) ¹¹⁾	6	120*	srt	168	5.5	6.5	2054
				165	6.7	7.1	2029
	13	120*	srt	137	6.6	6.6	1337
				127	7.5	6.1	1222
	17	240*	srt	118	5.8	-	1440
				124	7.0	-	1330
Bialer <i>et al.</i> (1995) ²⁾	18	240*	srt	84	6.4	5.0	1703
				84	11.9	6.2	1893
Christrup <i>et al.</i> (1992) ²⁰⁾	12	120*	crt	-	2.9	-	678.4
					6.8	-	948.6
Hermann <i>et al.</i> (1983) ¹⁰⁾	12	60	srt	54	2.8	3.2	311
Koiwaya <i>et al.</i> (1981) ²¹⁾	9	90	srt	93	2~3	-	-
Rovei <i>et al.</i> (1980) ⁶⁾	3	120	srt	114	3.7	5.8	-
Zelis <i>et al.</i> (1982) ²²⁾	13	60	srt	72	3.9	4.1	-
		90	srt	117	3.3	5.1	-
		120	srt	151	4.0	5.6	-

crt=controlled release tablet

srt=slow/sustained release tablet

* compared 2 different formulations

이상 시험제제가 큰 값을 보였다.

AUC/dose ratio는 non-linearity를 보였으며 (Fig. 4) 90 mg 용량군에서 가장 작은 값을 보였고 180 mg 용량군에서 가장 큰 값을 나타내었다.

2. 약력학 및 약동학-약력학 모델링

시간에 따른 농도 및 효과, 그리고 농도에 따른 효과를 각 용량별, 심전도 파라미터별로 분석한 결과 180 mg 용량군 및 240 mg 용량군에서 혈중 농도와 PQ 간격 사이에 상관 관계가 있음을 알 수 있었다 (Fig. 5~8). 그러나 전체적으로 일정한 hysteresis 또는 proteresis 양상은 보이지 않았다. QoT, QaT, QeT 간격은 시간에 따른 변화가 일정하지 않았고 혈

중 농도와 상관 관계도 없었다.

혈중 농도와 PQ 간격의 PK-PD modeling은 linear model을 이용하였는데 그 결과 $k_{eo}=4.24 \text{ hr}^{-1}$, $\text{slope}=0.50 \text{ msec} \cdot \text{ml/ng}$, $\text{intercept}=1.00 \text{ msec}$ 이었다.

고 찰

적절한 서방형 제제는 몇 가지 특성을 갖고 있어야 하는데, 기존 제제와의 동등성을 유지코자 하는 경우에는 동등한 생체이용률, 투여 시점 사이의 peak-to-trough variation의 감소, 음식물에 의한 생체이용률 (bioavailability) 변화가 없는 것 등이 그것이다¹⁷⁾.

서방형 제제에서 문제가 될 수 있는 점 중의 하나가

흡수 지연으로 인한 초기의 농도 저하와 이로 인한 효력 시작의 지연인데, 이를 보정하고자 한 것이 제형에 immediate-release 부분을 추가한 것이다. 서방형 diltiazem의 농도-시간 곡선은 대개 두 개의 peak를 보이는데, 첫 peak는 투약 1~2 시간 후에 나타나며 제형의 immediate-release 부분에 의한 것이고, 두 번째 peak는 투약 8~10시간 후에 나타나며 제형의 sustained-release 부분에 의한 것이다¹⁷⁾. 본 연구에 쓰인 시험제제 180 mg 및 240 mg 제형에서도 이와 같은 특성을 확인할 수 있었다.

본 연구결과와 약동학 파라미터 분석 결과 180 mg 및 240 mg 제형의 AUC가 예상보다 상당히 큰 값을 나타내었다. 이것을 초회통과 대사능의 포화로 인한 생체이용률의 증가로 생각할 수도 있겠으나, 두 제형의 AUC가 비슷하다는 점, 그리고 AUC/dose ratio가 일정하게 증가하지 않고 180 mg 제형에서 가장 크다는 점 등은 오히려 제형의 자체 특성(용출량 상향 조정)이 중요 요인으로 관여하여 peak 농도가 증가하고 및 AUC가 증가하였음을 시사하였다. 이는 시험제제 제형간에 생체이용률의 차이가 크다는 결과를 의미하며 동일 brand 내의 각 제형이 용량 조절을 위한 alternative로 사용되는 것을 어렵게 할 수 있는 결과로 사료된다. 실제로 기존의 다른 기업에서 개발된 제형들의 약동학 파라미터와 비교하였을 때 시험제제 180 mg 및 240 mg 제형의 Cmax 및 AUC 값이 1.5배 이상 큰 것을 확인할 수 있었다(Table 2). Cmax 값이 큰 경우 부작용이 나타날 가능성이 더 많으며, 실제로 본 연구의 자원자 중 반수 이상이 투약 일마다 두통 등을 호소하였다.

두통은 시험제제 90 mg 투여 후 피험자의 50%, 180 및 240 mg 투여 후 82%에서 나타났으며 증상의 정도도 후자에서 심하였다. 피험자 중 한 명은 두통으로 인하여 첫 용량 투여 후 자원 탈락하였다. 비교제제 투여 후에는 38%만이 두통을 호소하였으며, 그 정도가 약했고 지속 기간도 짧았다. 이를 개인별 농도-시간 곡선과 비교하였을 때 두통의 정도와 Cmax, Tmax 사이에 상당한 연관성이 있는 것으로

사료되었고 시험제제 180 mg과 비교제제 180 mg을 비교하였을 때 뚜렷하게 농도변화 양상의 차이가 나는 점과도 잘 일치한다. 즉 비교제제는 서방형의 특징을 잘 나타내고 있는 반면 시험제제는 높은 Cmax 이후 급격한 농도 감소를 보였다.

본 시험제제와 같은 제형은 반복 투여시 peak-to-trough 진폭이 커서 치료 농도 범위를 유지하는 데 어려움이 따를 것으로 예상되는데, diltiazem은 치료 농도 범위(therapeutic index)가 넓기 때문에 치료시 혈장 농도를 모니터링할 필요는 없으나¹⁸⁾, 최저 치료 혈장 농도는 50 ng/ml 이기 때문에, 반복 투약 시에는 이 농도 이상을 유지시키면서 최소한의 횟수로 투약하도록 계획을 세워야 한다¹⁹⁾.

Diltiazem의 혈장 농도와 심전도 상의 변화를 관찰하는 데 있어서 180 mg 및 240 mg 용량군과는 달리 90 mg 용량군에서는 PQ 간격과 혈장 농도 사이에 상관 관계를 관찰할 수 없었는데 이는 90 mg 용량군의 Cmax가 작아서 PQ 간격의 변화가 적은데다, 작은 Tmax와 짧은 작용 시간에 비하여 심전도 측정 간격이 상대적으로 길었기 때문인 것으로 사료된다. QT 간격의 변화는 QoT, QaT, QeT 모두 심박수에 대한 보정을 한 후에도 일정한 pattern 없이 상당한 variation을 나타내었으며 이는 약물이나 심박수의 영향 이외에도 다른 요소들, 예를 들어 자율신경계 활성화나 측정 방법의 오차 등에 의하여 QT 간격이 변화함을 나타낸다.

본 시험제제의 경우 *in vitro* dissolution profile은 비교제제와 비슷하면서 약간 상향 조정되어 있는 양상을 보였으나, *in vivo* 약동학 양상은 상당히 다른 결과를 보였다. 서방형 제제에 있어서 dissolution test 등의 *in vitro* data를 *in vivo*로 외삽(extrapolation)하는 것은 어렵고, 특히 초회통과 효과(first-pass effect)가 큰 약물일수록 더욱 그러하므로, 새로운 서방형 제제의 개발시에는 동물 실험을 거친 후 반드시 임상적으로 검증하여야 하며, 일회투여 시험 후 반복투여 약동학 연구 및 경우에 따라서는 비교 임상 시험 등이 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경:

본 연구는 새로운 서방형 diltiazem 개발을 위하여 약동학/약력학적 특성을 검토하고자 건강한 자원자에서 시험제제 및 비교제제의 혈중 농도 변화 양상 및 심전도상의 변화를 비교 검토하였다.

방 법:

12명의 피험자를 대상으로 시험제제의 일회투여 교차 증량시험을 시행하였으며, 이 중 8명을 대상으로 비교제제의 교차시험을 시행하였다. 시험제제 90 mg, 180 mg, 240 mg 캡슐 및 비교제제(Diltelan® 180 mg)를 각각 1주 간격으로 경구 투여 후 48시간까지 혈장 농도 및 심전도상의 변화를 관찰하였다. Diltiazem의 혈장 농도는 HPLC로 측정하였으며, 심전도 lead II 상의 PQ 및 QT 간격의 변화는 AD 변환기와 심전도 분석 프로그램을 이용하여 분석하였다. 약동학적 파라미터는 non-compartmental 분석법을 이용하여 산출하였으며, 약력학적 파라미터는 non-parametric한 방법으로 mixed-effect modeling을 하여 산출하였다.

결 과:

90 mg 캡슐 투여 후 시간에 따른 혈장 농도는 투약 후 3시간 경의 단일 peak와 이후의 monophasic decay 양상을 보였으며, 180 mg 및 240 mg 제형에서는 각각 1시간 이내 및 6~10시간 경에 이중 peak를 보였다. 180 mg 투여 후 및 240 mg 투여 후의 농도 변화 양상은 유사하였으며, 두 군 간의 AUC 값의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. AUC/dose ratio는 non-linearity, 즉 생체이용률의 차이를 보였으며 90 mg 용량군의 경우 가장 작은 값을 보였고 180 mg 용량군에서 가장 큰 값을 나타내었다.

시간에 따른 농도 및 효과, 그리고 농도에 따른 효과를 각 용량별, 심전도 파라미터별로 분석한 결과 180 mg 용량군 및 240 mg 용량군에서 혈중 농도와 PQ 간격 사이에 상관 관계가 있었으나 전체적으로 일

정한 hysteresis 또는 proteresis pattern은 보이지 않았다. QT 간격은 시간에 따른 변화가 일정하지 않았고 혈중 농도와의 상관 관계도 없었다. 혈중 농도와 PQ 간격의 PK-PD modeling은 linear model을 이용하였는데 그 결과 $keo = 4.24 \text{ hr}^{-1}$, $\text{slope} = 0.50 \text{ msec} \cdot \text{ml/ng}$, $\text{intercept} = 1.00 \text{ msec}$ 이었다.

비교제제 및 보고된 다른 diltiazem 서방 제형들의 약동학 파라미터와 비교하였을 때 시험제제 180 및 240 mg 제형은 1.5배 이상의 Cmax 및 AUC 값을 나타내었으며 큰 Cmax 값은 본 연구의 피험자들에게서 흔하게 나타난 두통 등의 부작용과 연관성이 있는 것으로 사료되었다.

결 론:

서방형 제제에 있어서 dissolution test 등의 *in vitro* data를 *in vivo*로 외삽하는 것은 어렵고, 특히 초회통과효과(first-pass effect)가 큰 약물일수록 더욱 그러하므로, 새로운 서방형 제제의 개발시에는 동물 실험을 거친 후 반드시 임상적으로 검증하여야 하며, 일회투여 약동학 시험 후 반복투여 연구 및 경우에 따라서는 비교 임상시험 등이 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bialer M, Hadad S, Golomb G et al. *Pharmacokinetic analysis of two new sustained-release products of diltiazem designed for twice-and once-daily treatment*. *Biopharm Drug Disposit* 1994;15:45-52
2. Chaffman M, Brogden RN. *Diltiazem-A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy*. *Drugs* 1985;29:387-454
3. Echizen H, Eichelbaum M. *Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine, and diltiazem*. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:425-449

4. Piepho RW, Bloedow DC, Lacz JP et al. *Pharmacokinetics of diltiazem in selected animal species and human beings. Am J Cardiol* 1982;49:525-528
5. Bloedow DC, Piepho RW, Nies AS et al. *Serum binding of diltiazem in humans. J Clin Pharmacol* 1982;22:201-205
6. Rovei V, Gomeni R, Mitchard M et al. *Pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in man. Acta Cardiol* 1980;35:35-45
7. Nikkil MT, Inkovaara JA, Heikkinen JT et al. *Antihypertensive effect of diltiazem in a slow-release formulation for mild to moderate essential hypertension. Am J Cardiol* 1989;63:1227-1230
8. Lind L, Lithell H, Johansson CG et al. *Electrocardiographic changes during antihypertensive treatment with diltiazem in relation to the achieved serum levels of the drug. Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:337-40
9. Brorson L, Arvill A, Lfdahl P et al. *Conventional and controlled release diltiazem: Bioavailability in healthy volunteers and anti-anginal effects in combination with metoprolol in stable angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:75-79
10. Hermann P, Rodger SD, Remones G et al. *Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:349-352
11. Murata K, Yamahara H, Kobayashi M et al. *Pharmacokinetics of an oral sustained-release diltiazem preparation. J Pharm Sci* 1989;78(11):960-963
12. Montamat SC, Abernethy DR, Mitchell JR. *High-performance liquid chromatographic determination of diltiazem and its major metabolites, N-monodemethyldiltiazem and desacetyldiltiazem, in plasma. J Chromatogr* 1987;415:203-207
13. Bialer M, Sussan S, Salach OA et al. *Criteria to assess in vivo performance of sustained release products: Application to diltiazem formulations. J Pharm Sci* 1995;84(10):1160-1163
14. Funck-Brentano C, Jaillon P. *Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations. Am J Cardiol* 1993;72:17B-22B
15. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP. *Errors in manual measurement of QT intervals. Br Heart J* 1994;71:386-390
16. Molnar J, Weiss J, Zhang F et al. *Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour holter recordings. Am J Cardiol* 1996;78:920-926
17. Bianchetti G, Dubruc C, Sultana V et al. *Pharmacokinetics and bioavailability of a sustained-release diltiazem formulation (Mono-Tildiem LP 300 mg) after repeated administration in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:259-264
18. Hermann P, Morselli PL. *Pharmacokinetics of diltiazem and other calcium entry blockers. Acta Pharmacol Toxicol* 1985;57(Suppl. 2):10-20
19. Leeuwenkamp OR, Visscher HW, Mensink CK et al. *A comparative study of the steady-state pharmacokinetics of immediate-release and controlled-release diltiazem tablets. Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:243-247
20. Christrup LL, Bonde J, Rasmussen SN et al. *Single-dose and steady-state pharmacokinetics of diltiazem administered in two differ-*

- ent tablet formulations. Pharmacol Toxicol* 1992;71:305-307
21. Koiwaya Y, Ashihara T, Nakamura M et al. *Plasma concentration of diltiazem after oral administration in normal volunteers. Clin Therap* 1981;3:436-440
22. Zelis R, Kinney EL. *The pharmacokinetics of diltiazem in healthy American men. Am J Cardiol* 1982;49:529-532