

Verapamil

Yasemin YAZAN*, Yekta ÖZER**

Özet : Verapamil, supraventriküler taşikardinin yanısıra, hipertansiyon ve anjina pectoris tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan kalsiyum kanal blokörü bir ilaçtır. Bu derlemede, verapamil'in fizikokimyasal özellikleri, miktar tayini, farmakolojik özellikleri ve biyoyararlanımından bahsedilmiştir.

Geliş Tarihi : 4.5.1992

Kabul Tarihi : 30.8.1992

Anahtar sözcükler : Verapamil, Antianjinal, Farmakokinetik, Biyoyararlanım

Verapamil

Summary : Verapamil is a calcium channel blocking drug which is widely used in the treatment of supraventricular tachycardia as well as for hypertension and angina pectoris. This review includes the physicochemical properties, quantification, pharmacology and bioavailability of the drug.

Keywords : Verapamil, Antianginal, Pharmacokinetics, Bioavailability

Genel Bilgiler

Sentetik bir papaverin türevi olan verapamil, 1960 başlarında vazodilatör özellikleri olan düz kas gevşeticisi olarak kullanıma sunulmuştur¹. 1960'ların ortalarında antiaritmik özelliği olduğu gösterilmiş ve o zamandan bu yana yapılan yoğun çalışmalar sonucu kuvvetli bir kalsiyum antagonisti olmasının bulunmasından sonra, antianjinal, antiaritmik olarak ve hipertrofik kardiyomiopati'de terapötik amaçla kullanılmıştır². "Yavaş kanal" blokörü olan verapamil, bireyler arasında ve bireyin kendisinde farmakolojik ve farmakokinetik farklılık göstermesine karşın çok yaygın klinik kullanıma sahiptir^{3,4}.

Fiziksel ve Kimyasal Özellikler

Verapamil, fenilalkilamin grubu kalsiyum kanal blokörü ilaçların prototipidir^{3,5}. Erime derecesi

140 ve 144 arasındadır^{6,7}. Verapamil'in çözünür tuzu olan verapamil hidroklorür'ün 21 °C'de sudaki çözünürlüğü, 7 g/100 g'dır (pH = 4.24)⁸. Kloroform ve eter'de çözünmez; etanol, izopropanol, aseton ve etil asetat'ta çözünür; metanol ve DMF'de çok çözünür^{8,9}. Verapamil ise suda çözünmez; düşük dereceli alkollerde, aseton'da, etil asetat'ta ve kloroform'da çok çözünür⁸. pH'sı 7'den yüksek olan çözeltilerde, verapamil çökelti oluşturur. Işıktan korunarak ve iyi kapalı kaplarda saklanmalıdır^{8,9}.

Analiz Yöntemleri

Verapamil, biyoyararlanım ve farmakokinetik verileri neredeyse tam olan bir ilaçtır. Bundan dolayı, dozaj şekillerinde ve biyolojik sıvılarda analiz yöntemleri oldukça fazladır. Başlangıçta basit spektrofotometrik yöntem, köpek ve insanlarda verilerin saptanması için kullanılmıştır¹⁰. Potansiyometrik ve kondüktometrik miktar tayini yönteminin küçük miktarlarda verapamil'i saptayabileceği rapor edilmiştir¹¹. GC-MS yönteminin, bu ilaç için en duyarlı ve özgün anali-

(*) Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 26470 Eskişehir

(**) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara

tik özelliğe sahip olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir¹². Bu yöntem için gerekli ekipmanın genellikle laboratuvarlarda bulunmamasının sonucu olarak, GLC ve HPLC yöntemlerinin aynı duyarlılıkta rutin analizlerde kullanılması yaygınlaşmıştır¹³⁻¹⁸.

Farmakolojik Özellikler

Sistolik Ca⁺⁺'un konsantrasyonunun artması, miyokard ve vasküler düz kasların kasılmasına neden olur. Normal olarak hücre içinde varolan Ca⁺⁺ iyonu, dışındakinden yaklaşık 10.000 kat daha azdır¹⁹. Fizyolojik veya farmakolojik uyarılar sonucu, ya hücre içindeki kalsiyum salınır, ya da kanalları açılır. Kalsiyum kanallarının açılması ile Ca⁺⁺, elektrokimyasal konsantrasyon gradyanı yönünde hareket eder. Ca-antagonisti ilaçlar, Ca⁺⁺'un hücre içine girmesini veya dışına çıkmasını inhibe ederek miyokardiyal kasılmayı, sinir uyarılarının iletilmesini, düz kas kasılmasını ve ekzokrin bezlerin salgılamasını regüle ederler²⁰.

D (+) ve L (-) optik izomerlerinin karışımı halinde bulunan verapamil'in hipertansiyon ve anjina pectoris'te terapötik önemi büyüktür. Verapamil, merkezi sinir sistemi için seçici olmadığından bu yönde kullanımı pek azdır. In vitro ve in vivo çalışmalarla gösterildiği üzere, verapamil, trombosit agregasyonunu önlemektedir. Bu amaçla klinik kullanımı önem kazanmaktadır²¹.

Farmakodinamik olarak, elektrokardiyografik P-R aralığı, kan basıncı ve kalp atım hızı saptanıp, kandaki verapamil konsantrasyonu analiz edilir. IV (intravenöz) ve oral verapamil'in klinik etkenliğindeki farklılık, kısmen ilacın doku düzeylerinin farklı olmasından olabilir. Atriyal fibrilasyon veya taşikardi için 720 mg/gün doz verilebilmiştir. Normal olarak günde 240-480 mg verilen oral verapamil atriyal aritmilerin tekrarını önlemektedir. IV dozu ise 10 mg'dır²².

Farmakokinetik ve Biyoyararlanım

Oral ve IV yolla kullanımı yaygın olan verapamil, normal bireylerin vücut dokularında oldukça

fazla dağılım gösterir. İlacın IV verilisinden sonra görünür dağılım hacmi 2.08 ila 7.4 L/kg arasındadır²³⁻²⁵.

Verapamil'in yaklaşık % 90'ı mide-barsak kanalından emilir oysa önemli derecede ilk geçiş etkisine uğradığından biyoyararlanımı % 20-30 kadardır (ekstraksiyon oranı = 0.79)^{23,26}. Karaciğerde birçok metabolitlerine dönüşür. Metabolik dönüşüm yolu başlıca N-dealkilasyon ve O-demetilasyondur. Bunlar arasında N-metilasyon ürünü olan norverapamil başlıcasıdır ve ana ilaçla benzer etki gösterdiği sanılmaktadır²⁷.

Hepatik metabolizma, verapamil eliminasyonunu etkilemekte ve bireyler arasında farklılıklara yol açmaktadır. Bir ay süre ile ilaç alan bir grup çocukta verapamil eliminasyonunun farklı olduğu gösterilmiştir²⁸. Verapamil'in sistemik ve intrinsik klerensinde bireyler arasındaki farklılık o boyutlardadır ki, sistemik klerens değerleri 16 misli fark gösterebilir²³.

Verapamil, karaciğer tarafından elimine edildiğine göre, hepatic işlevdeki bozuklukların, ilacın intrinsik ve sistemik klerensinde, ve sistemik biyoyararlanımında farklılıklar yaratacağı beklenir. Woodcock ve arkadaşları²⁹ yaptıkları çalışmada, 5 mg IV doz verilen karaciğer disfonksiyonu olan kişilerde, sistemik klerensinde 1/3 oranında düşme buna karşılık plazma yarı ömründe artış gözlemlenmiştir. Sirozlu hastalarda yapılan bir başka çalışmada, IV ve oral yolla verilen verapamil'in ardından merkezi kompartman hacminde % 54 azalma; oral ve sistemik klerensinde 1/5 ve 1/2 oranında azalma; plazma yarı ömründe 14.2 saate varan artma olduğu saptanmıştır³⁰. Bu bulgulara göre, karaciğer hastalığı olan bireylerde, IV tek doz yarıya düşürülmeli ve oral doz da 1/5 oranında azaltılmalıdır.

Hepatik kan akımındaki değişmelerin, verapamil'in sistemik klerensine etkisi yok denecek kadar azdır. Oysa klerens, hepatic enzim sistemine bağımlı gibi gözükmektedir³⁰.

Verapamil'in sistemik klerensi, antipirin klerensi ile çok yakından ilişkilidir ($r^2 = 0.73$, $p < 0.01$)³¹.

Tek doz IV uygulamadan sonra, verapamil'in sistemik klerensi konsantrasyondan bağımsız görünmesine karşın sürekli IV infüzyonlarda lineer farmakokinetik bulgular birbiri ile çelişkilidir. Tek doz oral uygulamanın ardından, oral klerens ve sistemik biyoyararlanım, dozdan bağımsız gibi görünmektedir. Çok dozlu oral tedaviden sonra ise, non-lineer birikim gözlenmiştir^{28,32}.

Abernethy ve arkadaşlarının¹⁶ yaptığı çalışmada, intravenöz infüzyon halinde verilen 10 mg verapamil hidroklorür'den sonra eliminasyon yarı ömrü 2.75 saat bulunmuştur. Anderson ve arkadaşları³³ ise tek doz, günde iki kez ve günde üç kez oral olarak verdikleri verapamil'in ardından eliminasyon yarı ömürlerini, sırası ile, 3.84, 4.65 ve 3.30 saat olarak bulmuşlardır. Eliminasyon yarı ömrü, yaş ilerledikçe uzamakta, total klerens ise düşmektedir. Bu gerçek, 7-10 hastada yapılan çalışmada, IV dozdan sonra eliminasyon yarı ömrünün 3.8 saatten 8.0 saate, oral dozdan sonra ise 4.8 saatten 10.7 saate çıktığı gösterilerek vurgulanmıştır²⁵. 80 mg'lık normal tablet ve 120 ve 200 mg verapamil içeren iki tip kontrollü salım tabletinden sonra, yalnızca normal tabletin yarı ömrü hesaplanmış ve 8.3 saat bulunmuştur³⁴.

Oral olarak verilen 80 ve 160 mg'lık dozlardan sonra doruk kan konsantrasyonuna ulaşma süresi yaklaşık 2.2 saat bulunmuştur^{23,33}.

10 sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada, sekiz saatte bir 83.3 mg olarak verilen sıvı verapamil ile günde bir sefer verilen 250 mg verapamil içeren sabit salım yapan tablet, farmakodinamik ve farmakokinetik açıdan karşılaştırılmış ve verapamil'in norverapamil'e dönüşme hızı ve miktarı farklı, verapamil çözeltisinin T_{maks} 'i 1 saat, tabletinki 4 saat, tabletin AUC'si (Eğri Altı Alanı) çözeltiden fazla bulunmuştur³⁵.

Geliştirilen bir katı dozaj şeklinde, 250 mg verapamil içeren tabletin 20-24 saat yavaş, sürekli salım gösterdiği ve günlük tek dozun yeterli olabileceği farmakodinamik bulgularla onaylanmıştır³⁶. 90 mg verapamil hidroklorür içeren ve etil selüloz-hidroksipropil metil selülöz ile kaplı sürekli salım gösteren bir tablet formülasyonu, ilk geçiş etkisine karşın biyoyararlanımda normal tablettten

bir farklılık göstermemiş ve 24 saat süresince etkili olmuştur³⁷.

20 mg'lık bukkal, 80-120 mg'lık oral kapsül ve 5 mg'lık IV enjeksiyon şeklinde verilen verapamil'in ardından, serum konsantrasyonu ölçümleri her iki yolun oral yoldan daha fazla biyoyararlanım gösterdiğini belirtmiştir²⁴. İşaretleyici olarak içine fenol kırmızı konulan verapamil çözeltisinin oral mukozal emilimi tükrükte saptanmış ve kinetik analizi yapılmıştır³⁸.

Kozloszki ve arkadaşları³⁹, elma püresi üzerine koyarak ve kapsül içine doldurarak 32 sağlıklı bireye verdikleri uzatılmış etkili pelletler'den sonra her ikisinin AUC, C_{maks} ve T_{maks} 'lerini karşılaştırmışlar ve anlamlı bir farklılık bulmamışlardır.

Verapamil ve norverapamil'in oral ve IV uygulamadan sonraki farmakokinetik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

AUC_{oral} , ilaçların biyoyararlanımına gıdanın etkisini göstermesi bakımından önemli bir klinik indeks oluşturur. Yüksek proteinli yiyeceklerin, verapamil'in AUC'sini çok az değiştirdiği bir çalışmada gösterilmiştir⁴⁰. Bunun yanısıra, antasitlerle birlikte kullanıldığında, verapamil biyoyararlanımının düşebileceği belirtilmiştir⁴¹.

Verapamil'in, % 90 oranında, plazma proteinlerinden albumin ve α_1 -asit glikoproteinlere bağlandığı, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir⁴². *In vitro* bağlanma çalışmaları sonucu, birçok zayıf bazik ilaç (propranolol, diazepam, lignokain, diisopiramid) ve bir oranda asidik bileşik salisilat'ın terapötik konsantrasyonlardaki varlığında, bağlanma derecesinde anlamlı düşüşler olduğu rapor edilmiştir⁴².

In vitro ve hayvan deneyleri, verapamil'in bazı sitotoksik ilaçların etkisini arttırdığını göstermiştir⁴³.

Verapamil ile digoksin ve propranolol arasında etkileşme olduğu saptanmıştır^{44, 45}. Digoksin alan hastalarda, verapamil'in eklenmesi ile plazma digoksin düzeylerinde artış olmuştur. Bunun

Tablo 1 – Sağlıklı kişilerde verapamil'in farmakokinetik parametreleri * (\pm SD)

Kaynak	Kişiler		Doz (mg)	Veriliş yolu	Analiz yöntemi	T _{1/2} β (saat)	Dağılım Hacmi (L) (V _d area)	Klerens (mL/dk)	F (%)
	Sayı	Yaş							
Schomerus ve ark. (1976)	3	65 \pm 5	10	IV	MF	5.3 \pm 2.3	380 \pm 72.7	868.2 \pm 218.6	10.5
	3	56 \pm 7	80	PO	MF	3.1 \pm 0.39	360.3 \pm 19.0	622.1 \pm 418.1	
Koike ve ark. (1979)	6	37.5 \pm 18.4	10	IV	SF	4.5 \pm 1.9	173.0 \pm 31.1	500.6 \pm 177.1	22.5 \pm 3.3
	6	37.5 \pm 18.4	120	PO	SF	4.2 \pm 1.5	256.9 \pm 125.3	2752.4 \pm 869.3	
Johnston ve ark. (1981)	6	21-31	6.5	IV	HPLC	2.0 \pm 0.5	112.5 \pm 33.0	1039.4 \pm 402.1	2.2 \pm 9.2
	6	21-31	120	PO	HPLC	2.7 \pm 0.5		5439.7 \pm 2758.9	
Woodcock ve ark. (1981)	4	29-64	5	IV	GLC	2.8 \pm 1.2		1571 \pm 405	19.3
	2	73-87	80	PO	GLC				
Dominc ve ark. (1981)	8	24-28	0.2 mg/kg	IV	GLC	1.84	178 \pm 26	1060 \pm 270	
Eichelbaum ve ark. (1981)	6	21-27	10	IV	MF	3.69	418.1 \pm 109.1	1257.7 \pm 193.1	22 \pm 7.9
	6	21-27	80	PO	MF	3.51		6383.3 \pm 2319.6	
McAllister ve Kirsten (1982)	20	25-36	10	IV	HPLC	4.8 \pm 2.4	347.3 \pm 184.8	874.5 \pm 369.5	18 \pm 10.1
	20	25-36	80	PO	HPLC	4.5 \pm 2.4	406.5 \pm 310.4	4830.9 \pm 2030.4	
	20	25-36	120	PO	HPLC	3.7 \pm 1.8	310.4 \pm 162.6	4492.4 \pm 2821.4	
	20	25-36	120	PO	HPLC	4.8 \pm 3.8	399.1 \pm 325.2	4306.6 \pm 2058.7	
Asthana ve ark. (1984)	7	27.7 \pm 6.8	20	Bukkal	CC	3.9 \pm 1.0			37.9 \pm 18.8
	7	27.7 \pm 6.8	80	PO	CC	3.2 \pm 1.2		33.4 \pm 14.6	
	7	27.7 \pm 6.8	120	PO	CC	3.2 \pm 1.2			
	7	27.7 \pm 6.8	5	IV	CC	2.85 \pm 0.65	131.9 \pm 84.8	750 \pm 350	
Abernethy ve ark. (1984)	1	32	10	IV	GLC	2.75	82.56	376	
Marvola ve ark. (1985)	14	26 \pm 7	40	PO	GC/MS	3.39 \pm 1.04			124 \pm 13
	14	26 \pm 7	90	PO	GC/MS	5.3 \pm 0.4			
Mattila ve ark. (1985)	12	24.5 \pm 4.5	80	PO	GC/MS	8.3 \pm 1.3		3077.4 \pm 427.8	
	12	24.5 \pm 4.5	120	PO	GC/MS			3836.4 \pm 531.3	
	12	24.5 \pm 4.5	200	PO	GC/MS			3360.3 \pm 593.4	
Abernethy ve ark. (1986)	7	29.5 \pm 6.5	10	IV	GLC	3.8 \pm 1.1	372.4 \pm 91.2	1178 \pm 342	34.1 \pm 11.1
			120	PO	GLC	4.8 \pm 1.5			
	10	67.5 \pm 6.5	10	IV	GLC	7.4 \pm 3.3	651.2 \pm 343.2	924 \pm 299.2	
			120	PO	GLC	5.8 \pm 1.9			
	7	88.5 \pm 13.5	10	IV	GLC	8.0 \pm 1.2	376.2 \pm 224.4	528 \pm 270.6	
			120	PO	GLC	10.7 \pm 1.8			

(*) Tablo, kısmen 41. kaynaktan alınmıştır.

Kısaltmalar: IV = İntravenöz; PO= Oral; MF= Kütle Fragmentografisi; GLC = Gaz Sıvı Kromatografisi; HPLC = Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi; SF = Spektroflorometri; F= Biyoyararlanım.

yanısıra, propranolol ve verapamil'in birlikte kullanımı hipotansiyon, bradikardi ve asistol riskini arttırmaktadır³¹.

Sonuç

Verapamil'in çok dozlu verilişten sonra görülen karmaşık farmakokinetiği ve bireyin cevabının

her zaman aynı olmaması, standart bir dozaj ayarlamasının yapılmasını güçleştirmektedir. Bunun yanısıra, verapamil, supraventriküler aritmide, hipertansiyonda ve anjina pectoris tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. IV veya oral yoldan verildiğinde plazma konsantrasyonu ve farmakolojik etkinliği arasında iyi bir ilişki olmasının yanısıra her ikisinde de bireyler arası

ve bireyin kendisinde farklılıklar görülebilir. Tek doz çalışmalarında belirlenen dozun tekrarlanan dozlar şeklinde verilmesi halinde, yüksek plazma konsantrasyonlarındaki non-lineer kinetiğe bağlı olarak vücutta birikim oluşabilir⁴⁶.

Kaynaklar

1. Porter, C. J., Garson, A., Gillette, P. C., "Verapamil: An Effective Calcium Blocking Agent for Pediatric Patients", *Pediatrics*, 71, 748-755, 1983.
2. Kupersmith, J., Slater, W., "Calcium Channel Blockers: Pharmacologic Basis for Therapeutic Properties", *Hosp. Formul.*, 20, 184-189, 1985.
3. Lermioğlu, F., "Calcium Channels and Calcium Channel Antagonists", *FABAD.*, 16, 43-58, 1991.
4. McMahon, M. T.V., Sheaffer, S. L., "Verapamil", *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 16, 443-447, 1982.
5. Murad, F., "Drugs Used for the Treatment of Angina: Organic Nitrates, Calcium-Channel Blockers, and β -Adrenergic Antagonists", Gilman, A.G., Rall, T. W., Nies, A. S., Taylor, P., (eds) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th Ed., Republic of Singapore, Pergamon Press, Inc., Vol. 1, 774, 1991.
6. "USP XXII, NF XVII", Mack Printing Company, Easton, p. 1444, 1989.
7. "BP 1989 Addendum", Her Majesty's Stationery Office, London, pp. 1176-1177, 1989.
8. "The Merck Index", 11th Ed., Merck and Co. Inc., New Jersey, p. 9852, 1989.
9. "Martindale-The Extra Pharmacopoeia", 29th Ed., The Pharmaceutical Press, London, p. 89, 1989.
10. McAllister, R. G., Howell, S. M., "Fluorometric Assay of Verapamil in Biological Fluids and Tissues", *J. Pharm. Sci.*, 65, 431-432, 1976.
11. Nikolic, K., Medenica, M., "Potentiometric and Conductometric Determination of Verapamil Hydrochloride", *Pharmazie*, 44, 497, 1989.
12. Eichelbaum, M., Somogyi, A., Von Unruh, G. E., Dengler, H. J., "Simultaneous Determination of the Intravenous and Oral Pharmacokinetic Parameters of D. L-verapamil Using Stable Isotope-labelled Verapamil", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 19, 133-137, 1981.
13. Harapat, S. R., Kates, R. E., "Rapid High-Pressure Liquid Chromatographic Analysis of Verapamil in Blood and Plasma", *J. Chromatogr.*, 170, 385-390, 1979.
14. Kuwada, M., Tateyama, T., Tsutsumi, J., "Simultaneous Determination of Verapamil and its Seven Metabolites by High-Performance Liquid Chromatography", *J. Chromatogr.*, 222, 507-511, 1981.
15. Cole, S. C. F., Flanagan, R. J., Johnston, A., Holt, D. W., "Rapid High-Performance Liquid Chromatographic Method for the Measurement of Verapamil and Norverapamil in Blood Plasma of Serum", *J. Chromatogr.*, 218, 621-629, 1981.
16. Abernethy, D. R., Todd, E. L., Mitchell, J. R., "Verapamil and Norverapamil Determination in Human Plasma by Gas-Liquid Chromatography using Nitrogen-Phosphorus Detection: Application to Single-Dose Pharmacokinetic Studies", *Pharmacology*, 29, 264-268, 1984.
17. Tsilifonis, D. C., Wilk, K., Reisch, R., Daly, R. E., "High Performance Liquid Chromatographic Assay of Verapamil Hydrochloride in Dosage forms", *J. Liq. Chromatogr.*, 8, 499-511-1985.
18. Koppel, C., Wagemann, A., "Plasma Level Monitoring of D,L-Verapamil and Three of its Metabolites by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography", *J. Chromatogr.*, 570, 229-234, 1991.
19. Fleckenstein, A., "Specific Pharmacology of Calcium in Myocardium, Cardiac Pacemakers, and Vascular Smooth Muscle", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17, 149-166, 1977.
20. Schwartz, A., Triggle, D. J., "Cellular Action of Calcium Channel Blocking Drugs", *Ann. Rev. Med.*, 35, 325-329, 1984.
21. DeFeudis, F. V., "Calcium-Antagonists and Atherosclerosis: Basic Studies and Therapeutic Implications", *Life Sci.*, 32, 557-563, 1983.
22. Antman, E. M., Muller, J. E., "Effectiveness of Oral Verapamil as an Antiarrhythmic Agent", *Ann. Intern. Med.*, 93, 875, 1980.
23. McAllister, R. G., Kirsten, E. B., "The Pharmacology of Verapamil. IV. Kinetic and Dynamic Effects After Single Intravenous and oral Doses", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 31, 418-426, 1982.
24. Asthana, O. P., Woodcock, B. G., Wenchel, M., Frömring, K. H., Schwabe, L., Rietbrock, N., "Ve-

- rapamil Disposition and Effect on PQ-intervals after Buccal, Oral and Intravenous Administration", *Arzneim. Forsch.*, 34, 498-502, 1984.
25. Abernethy, D. R., Schwartz, J. B., Todd, E. L., Luchi, R., Snow, E., "Verapamil Pharmacodynamics and Disposition in Young and Elderly Hypertensive Patients", *Ann. Intern. Med.*, 105, 329-336, 1986.
 26. Woodcock, B. G., Schulz, W., Kober, G., Rietbrock, N., "Direct Determination of Hepatic Extraction of Verapamil in Cardiac Patients", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30, 52-56, 1981.
 27. McIlheny, H. M., "Metabolism of (14C) verapamil", *J. Med. Chem.*, 14, 1178-1184, 1971.
 28. Wagner, J. G., Rocchini, A. P., Vasiliades, J., "Prediction of steady-state verapamil plasma concentration in children and adults", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 32, 172-181, 1982.
 29. Woodcock, B. G., Rietbrock, I., Vohringer, H. FG., Rietbrock, N., "Verapamil Disposition in Liver Disease and Intensive-care Patients: Kinetics, Clearance, and Apparent Blood Flow Relationships", *Clin. Pharmacol Ther.*, 29, 27-34, 1981.
 30. Somogyi, A., Albrecht, M., Kliems, G., Schafer, K., Eichelbaum, M., "Pharmacokinetics, Bioavailability and ECG Response of Verapamil in Patients with Liver Cirrhosis", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 12, 51-60, 1981.
 31. Hamenn, S. R., Blouin, R. A., McAllister, R. G., "Clinical Pharmacokinetics of Verapamil", *Clin. Pharmacokinet.*, 9, 26-41, 1984.
 32. Shand, D. G., Hammill, S. C., Aaronsen, L., Pritchett, E. L. C., "Reduced Verapamil Clearance During Long-term Oral Administration", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30, 701-703, 1981.
 33. Anderson, P., Bondesson, U., de Faire, U., Forslund, L., Hedback, B., Mathiesen, U., Tolagen, K., Parment, K., "Verapamil in Hypertension. Comparison of Twice- and Thrice- Daily Dosing on Blood Pressure and Pharmacokinetics", *Curr. Ther. Res.*, 41, 773-784, 1987.
 34. Mattila, J., Mantyla, R., Taskinen, J., Mannisto, P., "Pharmacokinetics of Sustained-Release Verapamil After a Single Administration and at Steady State", *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 10, 133-138, 1985.
 35. Dunn, J. M., Groth, P.E., "Verapamil-a Once-Daily Dosage: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Observation", *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 38, 572-578, 1985.
 36. Dunn, J. M., Groth, P.E., "Once-daily Verapamil", *Lancet*, 2, 1338-1339, 1984.
 37. Marvola, M., Kannikoski, A., Taskinen, J., Ottoila, P., "Assesment of Bioavailability of Experimental Single-Unit Sustained Release Tablets of Verapamil Hydrochloride Using the Stable Isotope Technique", *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 766-770, 1985.
 38. Tucker, I. G., "A Method to Study the Kinetics of Mucosal Drug Absorption from Solutions", *J. Pharm. Pharmacol.*, 40, 679-683, 1988.
 39. Kozloszki, G. D., De Vito, J. M., Johnson, J. B., Holmes, G. B., Adams, M.A., Hunt, T.L., "Bioequivalence of Verapamil Hydrochloride Extended-Release Pellet-Filled Capsules When Opened and Sprinkled on Food and When Swallowed intact", *Clin. Pharm.*, 11, 539-542, 1992.
 40. Woodcocok, B. G., "Effect of a High Protein Meal on the Bioavailability of Verapamil", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 21, 337-338, 1986.
 41. Al-Shora, H.I., Moustafa, M. A., Niazy, E. M., Gaber, M., Gouda, M. W., "Interactions of Procainamide, Verapamil, Guanethidine and Hydralazine with Adsorbent Antacids and Antidiarrhoeal Mixtures", *Int. J. Pharm.*, 47, 209-213, 1988.
 42. McGowan, F. X., Reiter, M. J., Pritchett, E.L.C., Shand, D.G., "Verapamil Plasma Binding: Relationship to α -1-acid Glycoprotein and Drug Efficacy", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33, 485-490, 1983.
 43. Cho, C., Pruitt, A. W., "Therapeutic Uses of Calcium Channel-Blocking Drugs in the Young", *Am. J. Dis. Child.*, 140, 360-366, 1988.
 44. Klein, H.O., Lang, R., Kaplinsky, E., "Verapamil-Digoxin Interaction", *N. Engl. J. Med.*, 303, 160-164, 1980.
 45. Riley, C. M., "Stability of Milrinone and Digoxin, Furosemide, Procainamide Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, Quinidine Gluconate, or Verapamil Hydrochloride in 5 % Dextrose Injection", *Am. J. Hosp. Pharm.*, 45, 2079-91, 1988.
 46. Wagner, J. G., "Predictability of Verapamil Steady-State Plasma Levels from Single-Dose Data Explained", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 36, 1-4, 1984.