

Diltiazem

Güler ÜNLÜ*, Nevin ÇELEBİ**, İlbeyi AĞABEYOĞLU**

Özet: Diltiazem(DTZ) bir kalsiyum kanal blokeridir. Çeşitli vasküler hastalıkların da, özellikle anjina pectoris tedavisinde kullanılmaktadır. İlk geçiş etkisine uğraması nedeniyle uzun süre verildiğinde, atılım yolu doygunluğuna bağlı olarak beklenmeyen birikimlere neden olabilir. Bu yüzden DTZ'in biyoyararlanımı önemlidir. Bu derlemede DTZ'in, fizikokimyasal, farmakolojik özellikleri, miktar tayini, farmakokinetiği ve biyoyararlanımından bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler : diltiazem, kalsiyum kanal blokeri, farmakokinetik, biyoyararlılık

Geliş tarihi : 15.4.1994

Kabul tarihi : 16.8.1995

Diltiazem

Summary: Diltiazem is a calcium channel blocking agent used for the treatment of various cardiovascular diseases, particularly angina pectoris. It shows high first pass elimination. If given on a long term basis this may lead to unexpected accumulation, probably due to saturation of the elimination pathway. Therefore the bioavailability of diltiazem is important. The physicochemical and pharmacological properties, assay, pharmacokinetics and bioavailability of diltiazem were reviewed.

Keywords : diltiazem, calcium channel blocking agent, pharmacokinetics, bioavailability.

Giriş

1970'li yılların başlarında geliştirilen diltiazem, benzotiazepin grubundan bir kalsiyum kanal blokeridir¹⁻³. Anjina pectoris, hipertansiyon ve supraventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır⁴⁻⁹

Kardiyovasküler ilaçlar içinde kalsiyum kanalı blokerleri odak nokta oluştururlar ve genel olarak dört sınıfta incelenebilirler¹⁰:

- 1 - Fenil alkilaminler (Verapamil)
- 2 - Dihidropiridinler (Nifedipin, nikardipin, nimodipin)
- 3 - Benzotiazepinler (Diltiazem)
- 4 - Difenil piperazinler (Sinnarizin)

Bu grup ilaçlar, koroner arterlerdeki düz kasların kontraksiyonlarını inhibe ederek arterleri gevşetirler. Böylece kalbe gelen kan akışını arttırarak¹¹ anjina pectorisli hastalarda koroner spazmları önlerler. Kalsiyum kanal blokerlerinin bu etkisi, beta blokerlere göre çok fazladır. Kalsiyum kanal blokerleri içinde de diltiazemin bu etkisi oldukça yüksektir.

Etki Mekanizması

Kalsiyum iyonunun bir çok fizyolojik olayda (kemik metabolizması, kontraksiyon, salgılama, pıhtılaşma, dolaşım homeostazi, enzimatik reaksiyonlar gibi) rol oynaması nedeniyle hücre içindeki miktarı çok önemlidir.

Diltiazem, kalsiyum iyonunun akışını ve eliminasyonunu eşit hale geçirerek hücre içi sıvısının normal seviyede kalsiyum ile yüklenmesini sağlayarak nekrozları önler¹².

Aynı zamanda, diltiazem perifer damarları genişleterek kalbin pompalama gücüne karşı direncini azaltır ve kalbin elektriksel impuls yapısını değiştirerek aritmileri önler. Diltiazemin oral verilmesi sonucunda kalp hızı ve yükselmiş arteriyel kan basıncında uzun süreli bir düşme gözlenir¹⁰.

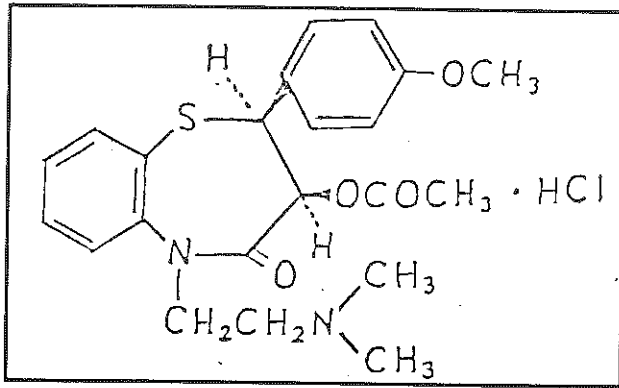
Fizikokimyasal Özellikleri

Diltiazemin kimyasal yapısı d-cis izomer, 3-asetoksi-2,3 dihidro - 5 - one (2 - dimetilamino) etil - 2 - (p-metoksifenil) - 1,5 - benzotiazepin - 4 (5H) - hidroklorürdür¹³⁻¹⁵. Şekil 1'de diltiazemin kimyasal yapısı görülmektedir.

Molekül ağırlığı 450.98'dir. Beyaz, kristalen, kokusuz bir tozudur. Acı lezzettedir. Formik asitte çok

* Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı İlaç ve Kosmetik Araştırma Müdürlüğü. 06100-Sıhhiye-Ankara

** Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı 06330 Etiler-Ankara.



Şekil 1. Diltiazemin kimyasal yapısı.

çözünür. Su, metanol ve kloroformda serbestçe çözünür. Asetonitrilde az, dehidrate etanol ve anhidrasetik asitte güç çözünür. Pratik olarak eterde çözünmez. 210-215°C'de dekompoze olarak erir. Optik rotasyonu +115, + 120°'dir. %1'lik diltiazem HCl'in pH'sı 4.3-5.3 arasındadır¹⁶. pKa değeri 7.70 olup, zayıf bir bazdır¹. Lipofilik bir madde olup, oktanol/tampon sisteminde pH 7.4'de partisyon katsayısı 158'dir¹⁷.

Sıkı kapatılmış kaplarda, ışıktan korunarak saklanmalıdır^{15,16,18}.

Sulu tampon çözeltilerinde hızla deasetildiltiazeme hidroliz olur. pH 3-6 arasında dayanıklı kabul edilmekle birlikte, optimum değer pH 5 olarak saptanmıştır. Bu pH'da raf ömrü sadece 42 gündür¹⁹.

Miktar Tayin Yöntemleri

Diltiazem hidroklorür'ün miktarı, titrimetrik, spektrofotometrik, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve gaz kromatografisi yöntemleri ile tayin edilmektedir^{4,17,20,21,22}.

Plazma ve idrar örneklerinden, diltiazem ve metabolitlerinin miktar tayini yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve gaz kromatografisi yöntemleri ile tayin edilmektedir. Du Souich ve ark.'ın¹⁷ kullandıkları yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yönteminde duyarlılık 2.5 ng/mL, diğer bir çalışmada ise 2 ng/mL olarak bulunmuştur⁴.

Kolle ve ark.²² yaptıkları gaz kromatografisi çalışmasında ise yöntemin duyarlılığını 1 ng/mL olarak saptamışlardır.

Yeung ve ark.²³ yaptıkları araştırmalarda, diltiazem verilen gönüllülerden alınan plazma örneklerinin -20°C'de saklanması koşulu ile sekiz hafta içinde analizlenebileceğini bildirmişlerdir.

Metabolizması

Diltiazem oral yoldan hızla ve tamamen absorbe olur^{1,24,25}. Üç büyük metabolizma yolu mevcuttur:

O-deasetilasyon, N-demetilasyon ve O-demetilasyon^{7,23}. Verapamil ve nifedipin gibi diltiazem de, önemli ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve buna bağlı olarak biyoyararlanımı, plazma konsantrasyonu, biyolojik yarı ömrü ve klirensi bireysel değişiklikler gösterir^{25,26,27}.

Diltiazemin İV infüzyonla verilmesini takiben plazmada herhangi bir metaboliti belirlenmemiş, ancak oral yoldan verilmesinde, ilk geçiş etkisini takiben metabolitlerin oluştuğu saptanmıştır²⁸.

Rovei ve ark.¹³ gaz kromatografisi ve kütle spektrofotometresi yöntemi ile yaptıkları çalışmada idrar örneklerinde diltiazemin beş metabolitini saptamışlardır.

Diltiazemin ana metabolitleri deasetildiltiazem (DAD) ve N-demetildiltiazemdir^{29,30}. Metabolitlerden deasetildiltiazemin aktivitesi ana bileşiğin % 40-50'si kadardır²⁰. Ancak yapılan çalışmalarda, tek ve tekrarlanan dozlamadan sonra DAD seviyesi düşük olarak saptandığından, diltiazemin etkisine katkısının minimal düzeyde olabileceği düşünülmüştür^{13,31}.

Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı

Diltiazem oral yoldan gayet iyi bir şekilde absorbe ve tolere edilmektedir. Tablet formunun yaklaşık % 90 oranında mide barsak kanalından absorbe olduğu belirtilmektedir. Lipofilik yapıda bir ilaç olan diltiazem, geniş dağılım hacmine sahiptir. Dağılım hacmi 3-13 L/kg'dır. Diltiazem kronik verilmesi sonucunda doyurulabilir ilk geçiş metabolizmasına uğrar³². İlk geçiş eliminasyon yolunun doygunluğuna bağlı olarak biyoyararlanımında artış gözlenir³³.

Diltiazemin, organizmadaki davranışı bir çok literatürde iki kompartmanlı model olarak tanımlanmıştır^{28,34}. Bazı kaynaklarda üç kompartmanlı model olarak da tanımlanmaktadır²². Plazma proteinlerine % 77-93 oranında bağlanır^{8,25,31}. Mutlak biyoyararlanımı % 15-74 arasında olup, ortalama biyoyararlanım % 40 olarak saptanmıştır^{22,25,32}. Biyolojik yarı ömrü 4-7 saattir^{13,14,21,35,36}. Terapötik kan konsantrasyonu 50-200 ng/mL'dir^{2,3,5,9,28,31,37}. Diltiazemin nonlineer bir farmakokinetik gösterdiği yapılan araştırmalarda belirlenmiştir^{6,8,32,38}.

Du Souich ve ark.¹⁷ yaptıkları çalışmada, yiyeceklerin diltiazemin biyoyararlanımını etkilemediğini saptamışlardır.

Caille ve ark.³² ise yaptıkları çalışmada, yaşlı sağlıklı gönüllülerde 60 mg'lık dozun tek ve çoklu doz şeklinde verilmesini incelemişlerdir. Tek dozlu verişten sonra eliminasyon yarı ömrü, AUC_{0-24} , $AUC_{0-\infty}$ ve C_{maks} değerleri sırasıyla 7.4 (± 1.2) saat, 349 (± 34) ng/mL. saat, 392 (± 44) ng/mL. saat ve 43 (± 5) ng/mL olarak bulunmuştur. Çoklu doz ve

rişte ise, eliminasyon yarı ömrü, AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$, C_{maks} değerleri sırasıyla 5.7 (± 0.3) saat, 974 (± 107) ng/mL. saat, 1022 (± 108) ng/mL. saat, 102 (± 7) ng/mL olarak saptanmıştır. Çalışmada, ayrıca genç sağlıklı gönüllülerde diltiazemin tek ve çoklu doz arasında doğrusal bir kinetiğin olmadığı (non-linear), yaşlı sağlıklı gönüllülerde ise tek ve çoklu dozlar arasında eliminasyon yarı ömrünün artmadığı bildirilmiştir. Bunun nedeni de muhtemelen diltiazemin DAD'a biyotransformasyonunun artışından kaynaklandığı düşünülmüştür.

1992'de yayınlanmış olan Bernardis ve ark.'nın²⁵ yaptıkları çalışmada, diltiazemin iki tablet formu sağlıklı deneklere verilerek biyoyararlanımları karşılaştırılmıştır. On sağlıklı gönüllüye 120 mg denetimli salım(CR) formülasyonuna sahip tablet veya 2x60 mg konvansiyonel tabletler birer haftalık ara ile verilmiştir. Belirli zaman aralıklarında alınan kan örnekleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile analizlenerek farmakokinetik parametreler hesaplanmış ve istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır(Tablo 1).

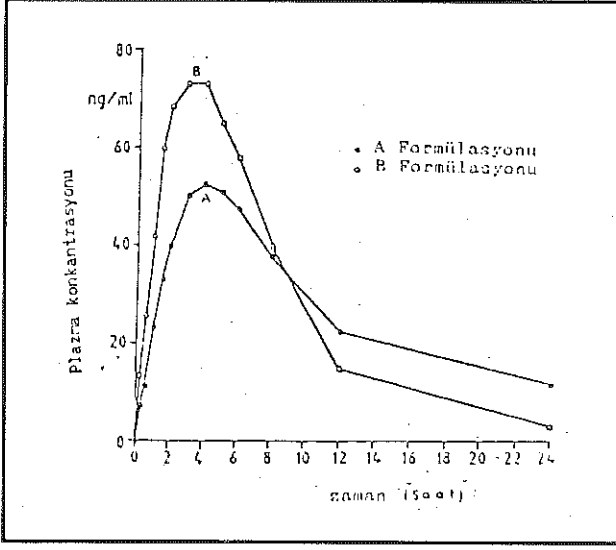
Tablo 1. İki diltiazem tablet formülasyonundan elde edilen farmakokinetik parametreler²⁵.

Gönüllü Denekler	t_{maks} (saat)		C_{maks} (ng/mL)		AUC (EAA) (0-24 saat) (ng.mL ⁻¹ . saat)	
	A*	B**	A	B	A	B
1	5	3	59	89	554	524
2	4	3	65	85	663	660
3	6	3	61	101	629	631
4	4	4	70	108	703	666
5	4	1.5	45	81	449	569
6	3	4	66	81	454	782
7	6	1.5	57	86	618	495
8	6	5	61	92	840	887
9	5	1.5	57	80	681	605
10	5	4	65	93	676	889
Ortalama	5	3.0	62	90	647	671
SS (\pm)	1	1.2	7	9	101	140

* Denetimli salım gösteren tablet

** Konvansiyonel tablet

t_{maks} (saat) ve C_{maks} (ng/mL) değerleri için simetrik güvenilirlik aralığı (SGA) > % 50 bulunarak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. EAA-Eğri Altındaki Alan değerlerinde ise SGA % 12 bulunarak, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.



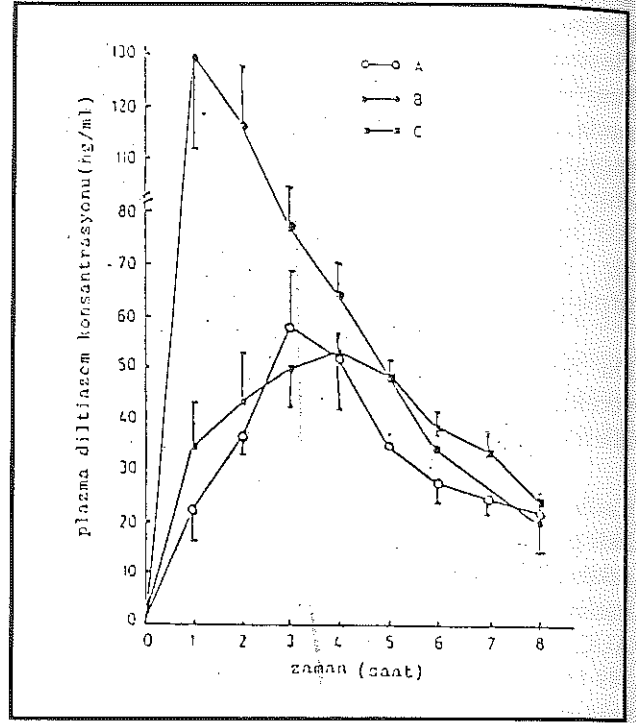
Şekil 2. İki diltiazem formülasyonunun on sağlıklı gönüllüye verildikten sonra, 24 saatlik bir zaman periyodunda elde edilen ortalama plazma konsantrasyonları (A = 120 mg denetimli salım tableti, B = Konvansiyonel 60 mg'lık tablet)²⁵.

Şekil 2'de de görüldüğü gibi, konvansiyonel ve CR formların karşılaştırılmasında, konvansiyonel forma ait plazma pik seviyeleri daha yüksek olmakla beraber, AUC değerlerinin benzer olduğu tespit edilmiştir.

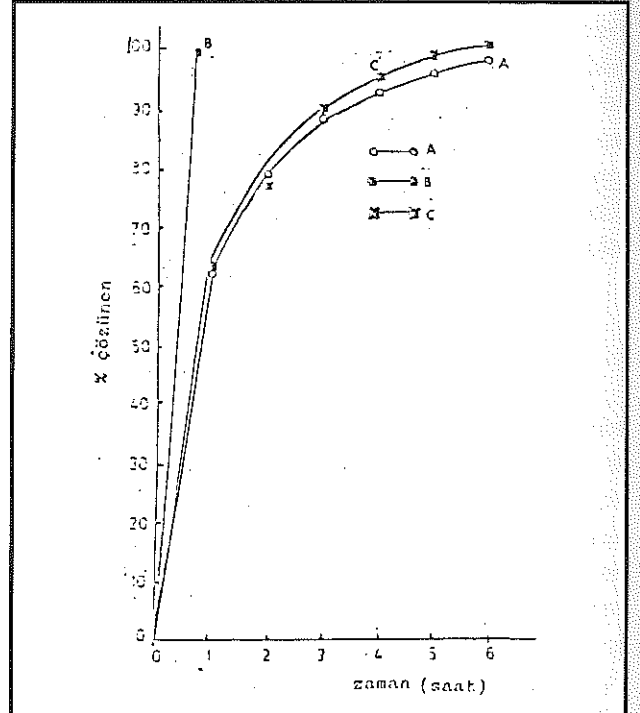
Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise, piyasada bulunan üç konvansiyonel diltiazem içeren preparatın biyoeşdeğer olup olmadıkları araştırılmıştır³³. Sağlıklı deneklere A (ANGIZEM, Sun Pharm., 60 mg tablet, Hindistan), B (DILZEM, Torrent Labs., 60 mg tablet Hindistan), C (HERBESSER, Herbesserlab, 30 mg tablet, ABD) ticari preparatları C preparatı 2x30 mg olmak üzere verilmiştir.

Birer haftalık aralıklarla verilen konvansiyonel tabletlerden sonra, deneklerden alınan kan örnekleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile analizlenmiş ayrıca her üç preparat için çözünme hızı denetimleri yapılmıştır. Çözünme hızı deneyleri, USP XXII sepet yöntemine göre 37°C'de ilk iki saat pH 1.2, sonraki saatlerde pH 7.2 tamponunda ya-

pılmıştır. Şekil 3'de plazma konsantrasyonu-zaman profilleri; Şekil 4'de ise, in vitro salım profilleri görülmektedir.



Şekil 3. 60 mg diltiazem hidroklorür içeren üç konvansiyonel preparatın, beş sağlıklı gönüllüye verildikten sonra elde edilen diltiazem plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri³³. A (Angizem); B (Dilzem); C (Herbesser)



Şekil 4. Üç diltiazem preparatının, çözünme hızı profilleri³³.

A ve C preparatları hem in vitro, hem de in vivo çalışmalar sonucunda yavaş salım gösterenlere benzer sonuçlar vermişlerdir. Araştırmacılar, A ve C preparatlarının B'ye göre düşük AUC(EAA) değerleri göstermelerini, daha büyük ilk geçiş etkisine uğramalarından kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Diltiazem yüksek ilk geçiş etkisine uğramakta ve dozun artmasına bağlı olarak nonlineer olarak AUC (EAA) artışı gösterebilmektedir.

Tablo 2. Konvansiyonel diltiazem preparatlarından hesaplanan farmakokinetik parametreler³³.

	Ortalama AUC ₀₋₈ ng.mL ⁻¹ . saat	C _{maks} ng/mL	t _{maks} saat
A	268±28	60.4±21.7	2.8±0.4
B	510±31	132±19	1.6±0.4
C	313±30	57.2±6.4	4.4±0.4

Sonuçta, üç preparatın biyoyararlanımlarının kısmen ilk geçiş etkisine, kısmen çözünmeye bağlı olarak farklı bulunduğu; in vivo bilgilerle, in vitro bilgilerin kısmen ilişkili olduğu belirtilerek, biyoyararlanımlarındaki farklılıkları nedeniyle klinik cevaplarının farklı olabileceği, ancak A ve C preparatlarının birbiri yerine kullanılabilmesi görüşü ortaya konulmuştur.

Ferrari ve ark.³⁹ yaptıkları çalışmada ise, diltiazem hidroklorür içeren uzatılmış salım (prolonged release) dozaj formlarında in vivo-in vitro korelasyonları incelemiştir. Çalışma A(60 mg), B(120 mg), C(60 mg) inert matris tabletler; D(120 mg), E

(120 mg), F(240 mg), G(120 mg) kapsüller (mikropellet veya mikrokapsül formlarında) ve H(60 mg) konvansiyonel tablet ile sürdürülmüştür.

Çözünme hızı deneyleri USP XXII palet yöntemine göre 100 devir/dakika hızda yapılmıştır. Çözünme ortamları olarak 0-1 saat pH 1; 1-2 saat pH 4; 2-3 saat pH 5.6 ve 3. saatten sonra pH 6.8 ortamları kullanılmış ve sonuçlar spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir.

İn vitro çözünme hızı parametreleri Weibull eşitliğine uyarlanmış olup, t₀ (gecikme zamanı) β (şekil parametresi), t_d, MDT (ortalama çözünme zamanı) parametreleri hesaplanmıştır (Tablo 3).

F, G ve H dozaj formları dört, diğer dozaj formları 12 denekle çalışılmıştır. F formu hariç diğerleri, 120 mg olarak verilmiştir. Kan örnekleri analizlenerek C_{maks}, t_{maks}, t_{1/2}, MRT (Ortalama kalış süresi), AUC (EAA) değerleri hesaplanmıştır (Tablo 4).

D ve E formülasyonları hariç, diğer formülasyonlar genelde benzer in vivo ve in vitro davranışlar göstermişlerdir. Ancak D ve E formülasyonlarında pH değişikliklerine bağlı olarak farklılıklar gözlenmiştir.

Çalışmada MRT, ve MDT arasındaki korelasyon incelenmiştir. F formülasyonuna ait sonuçlarda, bireylerarası farklılıklar çok fazla olduğundan değerlendirmeye alınmamıştır.

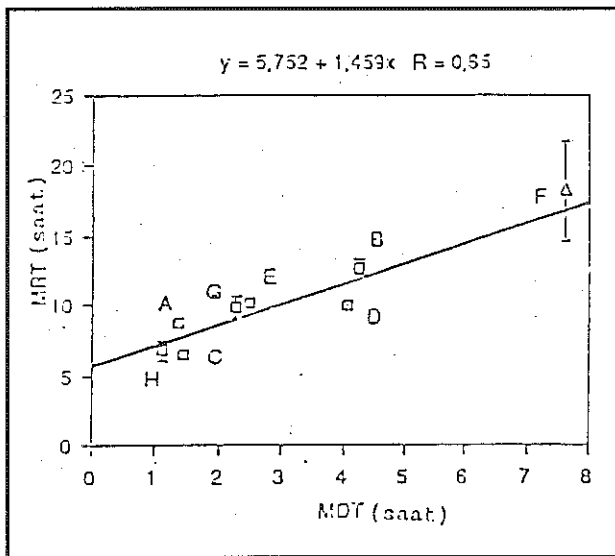
Şekil 5'de MDT, MRT korelasyonundan elde edilen doğru denklemdeki kesişim değeri 5.8 saattir. Li-

Tablo 3. Weibull fonksiyonuna göre, in vitro çözünme ve zaman parametreleri (n=3)³⁸.

Formülasyon	t ₀ (dak) gecikme zamanı	t _d (dak) zaman parametresi	B Şekil parametresi	MDT (±SEM)
A	0.0	90.0	0.92	1.34 (±0.02)
B	1.8	165	0.55	4.23 (±0.01)
C	0.0	90.6	1.07	1.44 (±0.10)
D	0.0	275	1.26	4.04 (±0.01)
E	0.0	176	1.49	2.47 (±0.01)
F	9.0	380	0.83	7.77 (±0.03)
G	0.0	138	1.00	2.28 (±0.02)
H	0.0	59.4	0.75	1.10 (±0.01)

Tablo 4. Farmakokinetik parametreler (ortalama \pm SEM)³⁸.
n = 12 (formülasyon A, B, C, D ve E); n = 4 (formülasyon F, G ve H)

Formülasyon	C _{maks} (ng/mL)	t _{maks} (saat)	AUC (EAA) (ng/mL. saat)	t _{1/2} (saat)	MRT (saat)
A	140 \pm 10	3.42 \pm 0.15	993 \pm 42	5.24 \pm 0.20	8.58 \pm 0.30
B	88.8 \pm 3.3	3.08 \pm 0.08	893 \pm 30	9.45 \pm 0.74	12.8 \pm 0.6
C	210 \pm 10	3.17 \pm 0.11	1080 \pm 20	5.27 \pm 0.18	6.47 \pm 0.17
D	86.2 \pm 3.1	5.67 \pm 0.33	1020 \pm 40	5.04 \pm 0.16	10.1 \pm 0.2
E	119 \pm 5	5.33 \pm 0.28	1430 \pm 30	5.28 \pm 0.32	10.2 \pm 0.3
F	143 \pm 19	5.50 \pm 0.50	2310 \pm 130	11.3 \pm 2.6	19.4 \pm 4.4
G	83.2 \pm 4.5	3.50 \pm 0.50	797 \pm 112	5.38 \pm 0.52	9.90 \pm 0.78
H	125 \pm 18	2.25 \pm 0.63	823 \pm 37	4.26 \pm 0.46	6.78 \pm 0.66

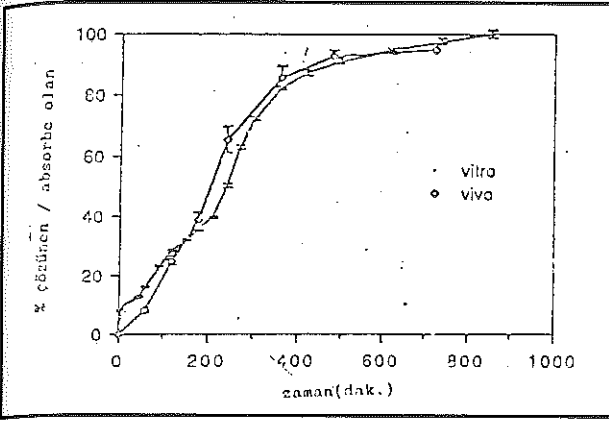


Şekil 5. MDT ile MRT arasındaki korelasyon³⁸.

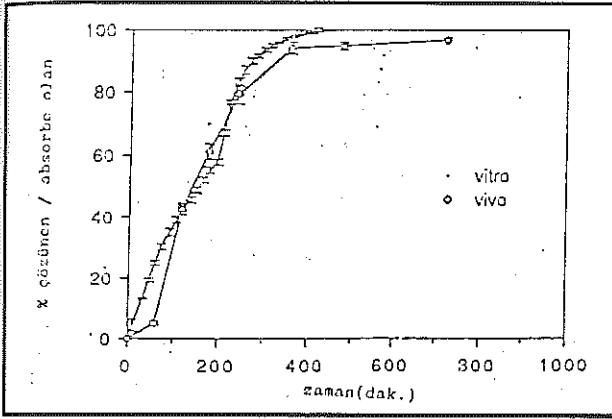
teratürde verilen MRT değeri 6 saat olduğundan, bu değer uyumlu bulunarak, korelasyonun uyumu indirekt olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada yapılan bir diğer korelasyon, in vivo/in vitro korelasyon veya 1:1 korelasyon işlemidir. İn vivo/in vitro eğrileri üstüste konularak değerlendirme yapılmıştır. En iyi uyumu mikropellet olan D formülasyonu (Şekil 6) ve mikrokapsül olan E formülasyonu göstermiştir (Şekil 7).

Ancak inert matris tabletlerde uyumlu bir in vivo/in vitro korelasyon bulunmamıştır. Özellikle B formülasyonu yavaş erozyon gösterdiğinden, en kötü uyumu göstermiştir. Bu da literatürde in vitro koşulların yetersizliğine bağlı olabileceği ve tabletin in vivo koşullarda daha fazla erozyona uğrayabileceği şeklinde açıklanmıştır³⁸.



Şekil 6. D formülasyonu için in vitro/in vivo korelasyon³⁸.



Şekil 7. E formülasyonu için in vitro/in vivo korelasyon³⁸.

Ayrıca, MRT ve MDT arasındaki anlamlı korelasyonun aynı salım mekanizmasına sahip, farklı formülasyonların değerlendirilmesinde önemli olduğu ve benzer dozaj formlarından beklenen in vivo performansların tahminlerinde bu bilgilerden yararlanılabileceği vurgulanmıştır³⁸.

Ayrıca konvansiyonel çoklu dozlamadan sonra, tek dozluk verilise göre, daha yüksek plazma konsantrasyonlarının elde edilme nedeninin ilk geçiş etkisinin doygunluğuna bağlı olarak ortaya çıktığı açıklanmıştır. Tek dozlamadan sonra doygunluğunun olmayışı, ilk geçiş etkisinin değişkenliğinin bir sorun olarak ortaya çıkması ve bunun emilim derecesi ve parametrelerinden (t_{maks} ve MRT) daha fazla etkilendiğini belirterek, diltiazemin in vivo/in vitro korelasyonunun incelenmesinin farmakokinetik açıdan önemli olduğu vurgulanmıştır.

Diltiazemin hidrofilik matris içerisinde uzatılmış salım sağlayan tablet formülasyonunun geliştirilmesi amaçlanan bir çalışmada, polimer olarak hidroksipropil metilsellülozun (HPMC) üç farklı viskoziteye sahip türleri kullanılmıştır. Bu polimerler, HPMC K4M, HPMC K15M ve HPMC K100M'dir. Diltiazemin bu üç farklı polimerle 1:0.5, 1:1 ve 1:2 oranlarında tabletleri direkt basım tekniği ile hazırlanmış ve in vitro salım deneyleri sonucuna göre en uygun polimerin HPMC K4M, en uygun oranın da 1:0.5 olduğu saptanmıştır. 8. saat sonunda salınan etken madde miktarı % 87 olarak bulunmuştur³⁹.

Bianchetti ve ark.nın²⁶ yaptıkları çalışmada, verilen doza bağlı olarak diltiazemin biyoyararlanımı incelenmiştir. Diltiazemin geniş olarak metabolize olduğu ve karaciğer metabolizmasına bağlı olarak, sistemik klirensinin 11.5-21.3 mL.dak⁻¹.kg⁻¹ olarak saptanmıştır. Verilen dozun % 5'inin ise idrardan değişmemiş olarak atıldığı belirlenmiştir.

Çalışmada diltiazemin, doyurulabilir ilk geçiş etkisine sahip olduğunu tesbit etmek üzere sağlıklı erkek deneklere rastgele olarak 10, 20, 40 ve 120 mg'lık tek dozlar verilmiştir. Plazmada ancak 40 mg'lık dozlamadan sonra belirlenebilen N-demetildiltiazem (M1) ve deasetildiltiazem(DAD) (M2) metabolitlerinin miktarları ancak idrar örneklerinde tespit edilmiştir.

İn vitro çözünme hızı deneylerinde ise tüm formülasyonlardan etken maddenin % 100'ü 10 dakikada salınmıştır.

Tablo 5'de de görüldüğü gibi, hesaplanan F (% biyoyararlanım) değerlerinde, diltiazem bütün dozlarında bireysel değişkenlikler göstermektedir. En düşük dozda(10 mg) bireysel değişkenlik 7.5 kat olup, diğer dozlarda 1.5-1.8 kat arasında değişerek, ilk geçiş etkisindeki değişimi yansıtabileceği bildirilmiştir.

Hesaplanan t_{maks} değerleri 0.5-3 saat arasında değişmektedir. C_{maks} değerlerinde ise en düşük dozda maksimum ile minimum değerler arasındaki oran 6.9 kat, diğer dozlarda bu oran 1.5-2.5 kat arasındadır. AUC(EAA) değerleri incelendiğinde, en düşük dozda bireylerarası değişkenlik 20 kattır.

Tablo 5. Tek dozla oral olarak sağlıklı gönüllülere verilen diltiazemin farmakokinetik parametreleri²⁵.

Denekler	Hematokrit (%)	t_{maks} (S)				C_{maks} (ng.mL ⁻¹)				AUC(EAA) (ng mL ⁻¹ s ⁻¹)				$T_{1/2}$ (S)				F(%)			
		120	40	20	10	120	40	20	10	120	40	20	10	120	40	20	10	120	40	20	10
01. CAM	4.8	0.5	1.0	2.0	1.0	222	34.2	19.3	2.2	769	164	83.8	3.0	3.0	2.5	2.0	N.C.	25.0	15.9	16.0	2.5
02. ESP	46.0	3.0	1.0	1.0	1.0	109	70.6	20.5	9.5	685	237	82.3	34.3	6.9	2.2	3.3	1.8	20.2	20.0	14.8	12.2
03. GEN	45.9	1.0	1.0	3.0	2.0	246	36.5	18.1	15.3	1124	199	105.1	52.4	3.7	2.0	2.9	1.5	30.0	18.7	19.1	17.6
04. DER	45.3	1.0	1.0	2.0	2.0	166	53.0	16.3	6.6	840	230	11.8	12.3	3.3	3.3	4.9	N.C.	24.2	19.6	19.2	5.3
05. DON	44.4	1.0	1.0	2.0	1.0	237	83.2	21.9	8.2	1062	277	108.4	23.3	4.6	3.0	2.5	1.5	27.9	23.6	20.1	10.5
06. DEP	43.0	0.5	2.0	1.0	1.0	307	63.9	24.1	11.5	1523	291	86.5	45.7	4.1	2.4	2.6	2.2	36.5	26.7	15.5	19.5
07. SPA	48.4	1.0	1.0	2.0	3.0	251	85.1	17.2	11.6	1487	328	75.3	57.4	4.4	2.6	2.2	1.7	34.3	26.6	14.6	21.4
08. COP	45.1	1.0	3.0	2.0	2.0	132	46.3	17.8	2.8	1058	195	94.4	12.4	5.3	2.6	3.6	2.0	27.4	18.0	16.1	5.2
Ort.	45.0	1.1	1.4	1.9	1.6	209	59.1	19.4	8.5	1069	240	93.5	30.1	4.4	2.6	3.0	1.8	28.2	21.1	16.9	11.8
EMS	0.7	0.3	0.3	0.2	0.3	24	7.0	0.9	1.6	110	20	4.8	7.2	0.4	0.1	0.3	0.1	1.9	1.4	0.8	2.5
CV (%)		76	60	29	53	32	34	13	53	29	23	15	68	26	11	28	16	19	19	13	60
Karşılaştırma		NS				p < 0.05*				p < 0.01*				p < 0.01				p < 0.01			

* : Normalize dozdan C_{maks} ve AUC için istatistiksel test

N.C. : Hesaplanmayan değerler

CV (%) : % Bağlı sapma

NS : Anlamsız

F : Biyoyararlanım katsayısı

EMS : Hata kareleri ortalaması

C_{maks} ve AUC (EAA) değerlerindeki bireysel büyük değişkenliklerin saptanması hepatik metabolizma ile ilacın ilk geçiş etkisine uğraması tezini desteklemektedir²⁶.

24 saatte idrarla değişmeden atılan diltiazem miktarı 10 mg'da % 1.0 ± 0.3 iken; 120 mg'da idrarla değişmeden atılan diltiazem miktarı % 3.0 ± 0.5 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmanın sonucunda da araştırmacılar sabit bir tedavi uygulandığında, diltiazemin plazma konsantrasyonunda ani değişim gözlenmediğini ve pratikte, diltiazemin ilk geçiş etkisinin kısmen doygunluğa uğramasına karşın, ilacın terapötik indeksinin geniş olması nedeniyle klinikle ilişkili görülmediğini ileri sürmüşlerdir²⁶.

Sonuç

Diltiazem, benzotiazepin sınıfından bir kalsiyum kanal blokörü olup, daha az yan etkileri olduğu ve daha iyi tolere edildiğinden, anjina pectoris tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Anjina pectorisli hastalara günde üç veya dört kon-

vansiyonel dozun verilmesi gereksinimi doğmaktadır. Bu nedenle sabit bir farmakolojik etki elde etmek ve doz sayısını azaltmak üzere diltiazemin sürekli etkili formülasyonları geliştirilmektedir^{20,2}. Büyük ilk geçiş metabolizmasına uğraması, nonlineer farmakokinetiğe uyması ve biyoyararlanımının büyük bireysel değişkenlikler göstermesi nedeniyle biyoyararlanımının dikkatle izlenmesi ve araştırılması gerekmektedir. Bu nedenle diltiazemin biyoyararlanımı açısından sürekli etkili ilaç şekilleri yerine, uzatılmış salım (prolonged release) formlarını geliştirmek daha uygun görülmektedir.

Kaynaklar

1. Pepho, R. W., Bloedow, D. C., Lacz, J. P., Runser, D. J., Dimmit, D. C., Browne, R. K., "Pharmacokinetics of Diltiazem in Selected Animal Species and Human Beings", *Am. J. Cardiol.*, 49, 525-528, 1982.
2. Kelly, J. G., Devane, J. G., and Geoghegan, B., "Pharmacokinetic Properties and Antihypertensive Efficacy of Once-Daily Diltiazem", *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 17, 957-963, 1991.

3. Gordin, A., Pohto, P., Sundberg, S., Nykanen, S., Haataja, H., and Mannistö, P., "Pharmacokinetics of Slow-Release Diltiazem and its Effect on Atrioventricular Conduction in Healthy Volunteers", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 31, 423-426, 1986.
4. Poulou, M. P., Ismailos, G., Macheras, P., "Modified HPLC Analysis of Diltiazem in Plasma for Pharmacokinetic Studies", *Int. J. Pharm.*, 62, R13-R16, 1990.
5. Zelis, R. F., Kinney, F. E. L., "The Pharmacokinetics of Diltiazem in Healthy American Men", *Am. J. Cardiol.*, 48, 529-432, 1982.
6. Be'langer, O. G., Langlois, S., Boeuf, E., "Pharmacokinetics of Diltiazem in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis", *J. Clin. Pharmacol.*, 28., 477-480, 1988.
7. Montamat, S. C., Abernethy, D. R., "N-monodesmethyl Diltiazem is Predominant Metabolite of Diltiazem in the Plasma of Young and Elderly Hypertensives", *J. Clin. Pharmacol.*, 24, 185-189, 1987.
8. Smith, M. S., Verghese, C. P., Shand, D. G., Pritchett, E. L., "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Diltiazem", *Am. J. Cardiol.*, 51, 1369-1374, 1983.
9. Hung, J., Halett, P. L., Gordon, S. P. F., Ilett, K. F., "Pharmacokinetics of Diltiazem in Patients with Unstable Angina Pectoris", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 43, 466-470, 1988.
10. Bigger, J. T., Hofman, B. F.: "Antiarrhythmic Drugs" in Gilman, A. G., Rall, Taylor, P., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eighth Edition, Pergamon Press, New York, 869-870, 1990.
11. Sawai, K., "Effects of Long-term Administration of Diltiazem Hydrochloride in Hypertensive Patients", *Clin. Ther.*, 5, 422-435, 1983.
12. Fleckenstein, A., Lossnitzer, K., Plenningsdorf, G., Bröuer, H., in "The Key Role of Calcium in the Development of Myocardial Necrosis", *Myocardium Vesels Calcium: An Illustrated Synopsis of the Principle of Calcium Antagonism*, Knoll A. G., Ludwigshafen, München, pp 70-77, 1983.
13. Rovei, V., Gomni, R., Mitchard, M., Larribald, J., Blatrix, J. J., Thebault, P. L., Morselli, P. L., "Pharmacokinetics and Metabolism of Diltiazem in Man", *Acta Cardiol.*, 35, 35-45, 1980.
14. Kinney, E. V., Moskowitz, R., M., Zelis, R., "The Pharmacokinetics and Pharmacology of Oral Diltiazem in Normal Volunteers", *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 337-342, 1981.
15. *Japan Pharmacopeia*, The Society of Japanese Pharmacopoeia, Tokyo, Japan, 12. Ed., 270-271, 1992.
16. The United States Pharmacopeia, The National Formulary, U.S.P. Convention. Inc. Rockville, 448-450, 1990.
17. Du Souich, P., Lery, N., Lery, L., Varin, F., Boucher, S., Vezina, M., Pilon, D., Spenard, J., Caille, G., "Influence of Food on the Bioavailability of Diltiazem and Two of Its Metabolites Following the Administration of Conventional Tablets and Slow-Release Capsule", *Biopharm. Dispos.*, 11, 137-147, 1990.
18. Pharmacopea Council of Europe, Stranboury 4, No. 3, 178-179, 1992.
19. Suleiman, M. S., Abdulhameed, M. E., Najib, N. M., Muti, H. Y., "Degradation Kinetics of Diltiazem", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, 685-694, 1990.
20. Rubio, M., Masana, M. I., Garcilazo, E., Los Santos, A., Co. "Bioinequivalence of two Pharmaceutical Forms of Diltiazem", *Biopharm. Drug Dispos*, 11, 77-83, 1990.
21. Murata, K., Yamahara, H., Kobayashi, M., Noda, K., Samejima, M., "Pharmacokinetics of an Oral Sustained-Release Diltiazem Preparation", *J. Pharm. Sci.*, 78, 960-963, 1989.
22. Kölle, E. U., Ochs, H. R., and Vollmer, K. O., "Pharmacokinetic Model of Diltiazem", *Arzn. Forsch/Arzneim, Drug Res.*, 33, 972-975, 1983.
23. Yeung, P. K. F., Mosher, S. L., Klassen, G. A., and J Mc Gilveray, I., "Stability of Diltiazem and its Metabolites in Plasma During Storage", *Ther. Drug Monit.*, 13, 369-374, 1991.
24. Höglund, P., Nilsson, L. G., "Pharmacokinetics of Diltiazem and Its Metabolites After Single and Multiple Dosing in Healthy Volunteers". *Ther. Drug Monit.*, 11, 558-566, 1989.
25. De Bernardis, E., Condidio, P., Lorefice, R., Picari, M., Rizza, V., "Comparative Bioavailability of Two Tablet Preparations of Diltiazem in Healthy Volunteers", *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 42 (1), 25-27, 1992.
26. 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, 391-401, 1991.

27. Echizen, M., and Eichelbaum, M., "Clinical Pharmacokinetics of Verapamil, Nifedipine and Diltiazem", *Clin. Pharmacokinet.*, 11, 425-449, 1986.
28. Hermann, Ph., Rodger, S. D., Kemones, G., Thenot, J. P. London, D. R., and Morselli, P. L., "Pharmacokinetics of Diltiazem After Intravenous and Oral Administration", *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24, 349-352, 1983.
29. Höglund, P., Nilson, L. G., "Pharmacokinetics of Diltiazem and its Metabolites After Repeated Multiple-Dose Treatments in Healthy Volunteers", *Ther. Drug Monit.*, 11, 543-590, 1989.
30. Yeung, P. K. F., Terrence, J. M., Tsui, B., and McGregor, C., "High-Performance Liquid Chromatographic Assay of Diltiazem and Six of Its Metabolites in Plasma. Application to a Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers", *J. Pharm. Sci.*, 78, 59-597, 1989.
31. Chaffman, M., and Brogden, R. N., "Diltiazem: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy", *Drugs*, 29, 387-454, 1985.
32. Caille, G., Boucher, S., Spenard, J., Lakhani, Z., Russell, A., Thiffault, J. and Grace, M. G., "Diltiazem Pharmacokinetics in Elderly Volunteers After Single and Multiple Doses", *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 16: 75-80, 1991.
33. Joshi, M. V., Gokhale, P. C., Pohujani, S. M., Dalvi, S. S., Karandikar, S. M., Kshirsager, N. A., "Bioequivalence of Marketed Diltiazem Preparations", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 39, 189-190, 1990.
34. Höglund, P., and Nilsson, L. G., "Pharmacokinetics of Diltiazem and Its Metabolites After Repeated Single Dosing in Healthy Volunteers", *Ther. Drug Monit.*, 11, 551-557, 1989.
35. Wilding, I. R., Hardy, J. G., Maccari, M., Ravelli, V., Davis, S. S., "Scintigraphic and Pharmacokinetic Assessment of a Multiparticulate Sustained Release Formulation of Diltiazem", *Int. J. Pharm.*, 76, 133-143, 1991.
36. Physicians Desk Reference, 47th Edition, Medical Economics Data, pp. 1374-1375, 1993.
37. Covington, T. R., Dipalma, J. R., Hussar, D. A., Lagsagna, L., Tatro, D. S., Whitselt, T. L.: *Drug Facts and Comparisons*, St. Louis, Missouri, 580-589, 1990.
38. Ferrari, F., Bonferoni, M. C., Songalli, M. E., Caramella, C., De Bernardi di Valserra, M., Feletti, F., Galmozzi, M. R., "In Vitro-In Vivo Correlation of Prolonged Release Dosage Forms Containing Diltiazem HCl", 9th *Pharm. Technol. Conf.*, 4-6th April, Veldhoven, Holland, 45-47, 1990.
39. Ünlü, G., "Hidrofilik Matriks Tipi Tablet Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve İn Vitro Sahlamlarının İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi G.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1993.