

니페디핀과 퀘세틴의 토끼에서의 약물동태학적 상호작용

한효경 · 이일권 · 최준식†

조선대학교 약학대학

(2004년 6월 16일 접수 · 2004년 7월 15일 재심사 · 2004년 8월 4일 승인)

Pharmacokinetic Interaction between Nifedipine and Quercetin in Rabbits

Hyo Kyung Han, Il Kwun Lee and Jun Shik Choi†

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

(Received June 16, 2004 · Revised July 15, 2004 · Accepted August 4, 2004)

ABSTRACT—The pharmacokinetics of nifedipine was studied after oral coadministration of nifedipine (5 mg/kg) with quercetin (1.5, 7.5, 15 and 30 mg/kg, respectively) and 0.5 h or 3 days pretreatment with quercetin (1.5 and 7.5 mg/kg) in rabbits. Pretreatment of quercetin significantly ($p < 0.05$, at 0.5 h; $p < 0.01$, at 3 days) increased the plasma concentration of nifedipine, but not significant in coadministration. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and the peak concentration (C_{max}) of nifedipine pretreated with quercetin were increased significantly ($p < 0.05$, at 0.5 h; $p < 0.01$, at 3 days) compared to the control. By coadministration of quercetin, only 7.5 mg/kg of quercetin increased plasma AUC and C_{max} of nifedipine significantly ($p < 0.05$) compared to the control. Plasma AUC of intravenous nifedipine (1 mg/kg) is 4235 ± 1192 ng/ml · hr. Pretreatment of quercetin significantly ($p < 0.05$, at 0.5 h; $p < 0.01$, at 3 days) increased the absolute bioavailability (AB%) of nifedipine to 23.9–29.2% compared to the control (17.8%). Coadministration of quercetin showed no significant effect on the AB% of nifedipine except for 7.5 mg/kg. It is suggested that quercetin alters disposition of nifedipine by inhibition of P-glycoprotein efflux pump and its first-pass metabolism. The dosage of nifedipine should be adjusted when it is administered chronically with quercetin in a clinical situation.

Key words—Nifedipine, Quercetin, Pharmacokinetics, Bioavailability, P-glycoprotein, First-pass metabolism.

니페디핀(nifedipine)은 칼슘채널 차단제로서 협심증, 고혈압, 레이노증후군 등 많은 혈관성 질환에 사용하고 있다.^{1,2)} 니페디핀은 지용성 약물이며 경구투여시 장관막에서 신속하고 완전히 흡수되며 전신순환에 도달하기 전에 초회통과효과로 인해 생체이용률이 45–60%로 낮고 개체간 차이도 크다.^{3,4)} 이 약물은 장관 막에서 흡수 후 소장 및 간에서 극성 대사체로 대사되어 신장으로 약 80% 정도 배설된다.³⁾

니페디핀은 cytochrome P-450(CYP) 3A4에 의해 대사된다.^{5,6)} CYP 3A4는 주로 간에 존재하지만 장관막에도 존재한다.^{7,8)} 소장 장관막 세포에서 CYP 3A4는 p-당단백질과 함께 존재하여⁹⁾ CYP 3A4에 의해 대사되는 약물의 생체이용률을 협동적으로 감소시킨다고 한다.¹⁰⁻¹³⁾ 즉 p-당단백질은 약물을 장관 세포에서 장관 내로 배출시켜 CYP3A4와 만날 기회를 증가시킴으로써 약물대사를 증가시킨다. P-당단백질은 담낭내막, 신장 세뇨관, 장관강막, 태반, 고환 및 혈액-뇌관문 등의 혈관 내 분비성세포에 존재하며 약물의 유입을 차

단하는 방어 작용이 있다.^{14,15)} 이 단백질은 악성종양 세포막에도 존재하며 독소루비신, 도노마이신, 빈크리스틴, 빈플라스틴, 액티오마이신 D, 파크리타셀 등 많은 약물의 세포내 유입을 감소시킨다는 것이 보고되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 니페디핀은 베라파필 및 딜티아젬 등 다른 칼슘채널 차단제와 같이 p-당단백질의 기질이며 이를 억제하는 작용을 가지고 있다. 시험관 내실험에서 니페디핀은 칼베디롤(p-당단백질 기질)의 신장 세포 내 취입을 유의성 있게 증가시켰으며,¹⁹⁾ 생체실험에서 니페디핀을 칼베디롤과 동시 경구투여시 칼베디롤의 C_{max} 와 AUC 등은 유의성 있게 증가하였다.²⁰⁾

퀘세틴(quercetin)은 항산화작용, 항암작용, 항바이러스작용, apoptosis 유도작용, protein kinase C 억제작용, cell cycle modulation, angiogenesis 억제, angiotensin converting enzyme 억제작용 등 다양한 생리적 효과를 나타낸다.²¹⁻²⁵⁾ 퀘세틴은 p-당단백질의 배출작용을 억제하며 시험관내 실험에서 아드리아마이신의 항 유방암작용을 증가시킨다는 것이 보고되었고,²⁶⁾ rhodamine-123의 간세포 내 유입을 증가시킨다는 것도 보고된 바 있다.²⁷⁾ 퀘세틴은 CYP 3A4와 CYP 2C에 대하여 강한 억제작용을 가지고 있으며²⁸⁾ 파크리타셀

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)230-6365, E-mail : jsachoi@chosun.ac.kr

대사효소인 CYP3A4와 CYP2C8를 억제하는 작용이 있다고 보고되었다.^{29,30)} Junichi 등³¹⁾의 연구에 의하면 플라보노이드를 함유한 과일즙으로 전처리한 후 니페디핀을 투여했을 때 과일즙에 존재하는 나린진(naringin), 퀘세틴 등 플라보노이드류가 CYP 3A4를 억제하여 니페디핀의 생체이용률을 증가시킨다고 한다. Miniscalco 등³²⁾도 쥐와 인체의 간 마이크로솜에서 퀘세틴과 캠페롤(kaempferol)이 니페디핀의 대사를 억제한다고 보고하였다. 퀘세틴은 p-당단백질과 CYP 3A4의 억제제로서 니페디핀과 함께 경구투여시 니페디핀의 대사를 억제시켜 생체이용률을 증가시킬 것으로 사료된다. 그러나 Rashid 등³³⁾의 연구에 의하면 니페디핀이 퀘세틴과 병용 투여되었을 때 퀘세틴이 니페디핀의 생체이용률에 영향을 미치지 않는다고 한다.

본 연구에서는 생체에 독성이 거의 없으며 항산화작용, 항암작용 등 인체에 유익한 퀘세틴이 니페디핀과 병용 가능하므로, 항고혈압제인 니페디핀을 퀘세틴과 병용 투여함으로써 니페디핀의 약물동태학적 파라미터에 미치는 영향을 재검토하고자, 가토에서 퀘세틴과 니페디핀을 동시에 경구투여하거나 퀘세틴으로 전처리한 후 니페디핀을 투여하여 니페디핀의 약물동태학적 변화를 검토하였다.

실험 방법

시약 및 기기

니페디핀, 퀘세틴과 내부표준물질인 nisoldipine은 Sigma사(St. Louis, MO, 미국) 것을, 메탄올, tert-butylmethylether과 hexan은 Merck사(Darmstadt, 독일)의 HPLC 등급을, 인산 및 수산화나트륨은 Junshei사(Tokyo, 일본)의 것을 사용하였다.

기기로는 HPLC system은 Shimadzu사 (Kyoto, 일본)의 liquid chromatograph pump(LC-10AD), autoinjector(SIL-10A), UV-VIS detector(SPD-10A) 그리고 Communications Bus Module(CBM-10A)을 사용하였고, 등속주입펌프는 Sage Instruments사(Boston, MA, 미국)의 Model 341B를 사용하였다. 질소기류증발장치(dry thermo bath)는 Rikakikai사(Tokyo, 일본), 교반기는 Scientific Industries사(Bohemia, NY, 미국), 초음파세척기(Ultrasonic cleaner)는 Bransonic Ultrasonic사(Danbury, CT, 미국) 그리고 원심분리기는 National Labnet사(NJ, 미국) 기기를 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 웅성 토끼를 1군당 6마리씩으로, 물은 자

유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 20% 우레탄으로 마취시켜 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 주사용 생리식염수에 녹인 헤파린(75 IU/ml)을 관에 충전하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 등속주입펌프로 귀정맥을 통해 보충해 주었다.

실험동물 전처리

대조군(control)은 니페디핀 5 mg/kg을 경구투여하였다. 퀘세틴 동시투여군(coadministration)에서는 퀘세틴 1.5, 7.5, 15 및 30 mg/kg과 니페디핀 5 mg/kg을 증류수에 용해시켜 카테터를 통해 경구투여하였다. 30분 전처리군(30 min pretreatment)에서는 퀘세틴 1.5 및 7.5 mg/kg을 각각 경구투여한 지 30분 후에 니페디핀 5 mg/kg을 투여하였다. 3일 전처리군(3 day pretreatment)에서는 퀘세틴 1.5 및 7.5 mg/kg을 각각 3일간 1일 2회 경구투여 한 다음, 실험 당일에 퀘세틴을 투여한 지 30분 후에 니페디핀 5 mg/kg을 투여하였다. 정맥주사투여군(I.V.)은 니페디핀 1 mg/kg을 귀 정맥으로 투여하였다.

혈액채취는 경구투여 전과 투여 후 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에서 그리고 정맥 투여군은 투여전과 투여 후 0.017, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에서 각각 혈액 1.2 ml 채취하여 5,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장 0.5 ml을 취해 분석 시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

혈장 중 니페디핀 분석

혈장 중 니페디핀 농도는 Grundy 등³⁴⁾의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.5 ml에 nisoldipine(0.005 mg/ml) 0.05 ml, 1 M NaOH 용액 0.5 ml와 tert-butylmethylether: hexan(75:25, v/v) 5 ml를 가하고 교반기로 30분 추출하였다. 이것을 10분간 방치한 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리를 한 다음 유기용매층 4.5 ml를 다른 시험관으로 옮긴 후 질소가스 기류하에 30°C에서 날려 보냈다. 잔사에 0.01 N 염산 0.3 ml를 넣고 교반기에서 2분간 용해시킨 후 0.05 ml를 HPLC에 주입하였다.

컬럼은 Symmetry[®]C₁₈(4.6×150 mm, particle size 5 μm, Waters)을, 이동상은 메탄올:삼차증류수:아세트산:트리에틸아민을 600:400:4:0.8(v/v/v/v) 비율로 섞고 초음파로 기포를 제거한 후 사용하였으며, 유속은 1.5 ml/min으로 350 nm에서 측정하였다. 혈장 중 니페디핀 및 내부표준물질의 크로마토그램은 양호하게 분리되었고, 공혈장의 크로마토그램은 측정에 영향을 주지 않았다.

검량곡선은 니페디핀이 혈장에서 10, 20, 50, 100, 200, 500 및 1,000 ng/ml에 해당하는 양을 각 시험관에 0.05 ml 씩 넣어 정상 가토에서 채취한 혈장 0.5 ml를 가하여 교반기로 2분 교반한 후 위의 측정방법과 동일한 방법으로 정량하여 검량선을 작성하였다. 이렇게 작성한 검량선은 $y = 0.0057x + 0.006$ ($r = 0.999$)으로 좋은 직선성을 나타내었다.

니페디핀 약물동태학적 분석

모델 비의존적인 Lagrange 방법을 이용한 LAGRAN computer program³⁵⁾을 사용하여 니페디핀의 약물동태학적 파라미터를 구하였다. 무한대까지의 혈장중농도곡선하면적 (area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 사다리꼴공식에 의해 통상의 방법에 따라 계산하였다. 최고 혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 소실속도정수(K_e)는 소실(elimination)상의 혈장 중 농도를 회귀분석에 의해 그리고 반감기($t_{1/2}$)는 $0.693/K_e$ 로 구했다.

그리고 절대생체이용률(AB%)은 정맥투여(1 mg/kg)군의

AUC에 대한 경구동시투여군과 전처리군 AUC의 백분율로 구했으며, 상대생체이용률(RB%)은 대조군의 AUC에 대한 동시투여군과 전처리군 AUC의 백분율로 구했다.

$$AB\% = \frac{AUC_{oral} \times Dose_{i.v.}}{AUC_{i.v.} \times Dose_{oral}} \times 100\%$$

통계 처리

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

결과 및 고찰

니페디핀 대조군, 동시투여군, 전처리투여군 및 정맥투여군의 평균혈장농도 추이는 Figures 1 및 2와 같았으며, 약물동태학적 파라미터는 각각 Tables I 및 II와 같았다. 대조군에 비해 전처리투여군의 평균 혈장중농도는 유의성 있게 ($p < 0.05$, 30분 전처리군; $p < 0.01$, 3일 전처리군) 증가하였으나 동시투여군은 유의성 있는 차이가 없었다.

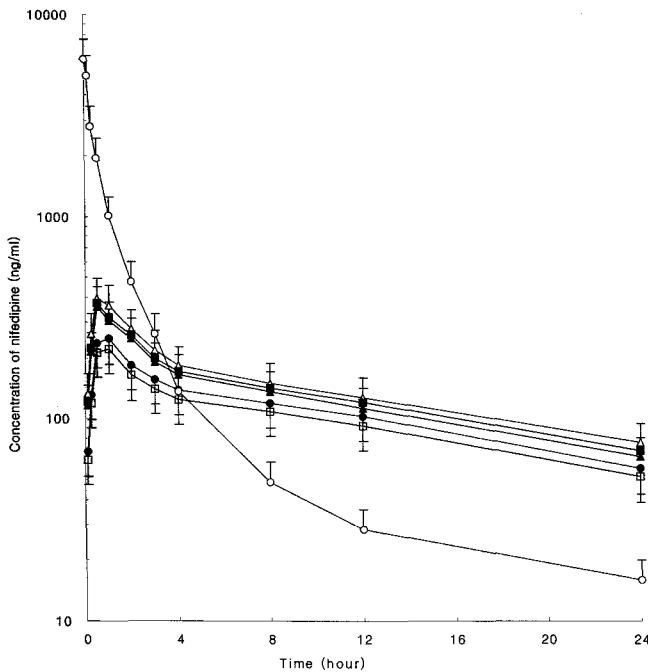


Figure 1—Mean plasma concentration of nifedipine after oral administration of nifedipine (5 mg/kg) coadministered with quercetin and after intravenous administration of nifedipine (1 mg/kg) in rabbits.

- (●), Control (nifedipine, 5 mg/kg)
- (▲), Coadministered with quercetin, 1.5 mg/kg
- (△), Coadministered with quercetin, 7.5 mg/kg
- (■), Coadministered with quercetin, 15 mg/kg
- (□), Coadministered with quercetin, 30 mg/kg
- (○), I.V. (nifedipine 1 mg/kg)

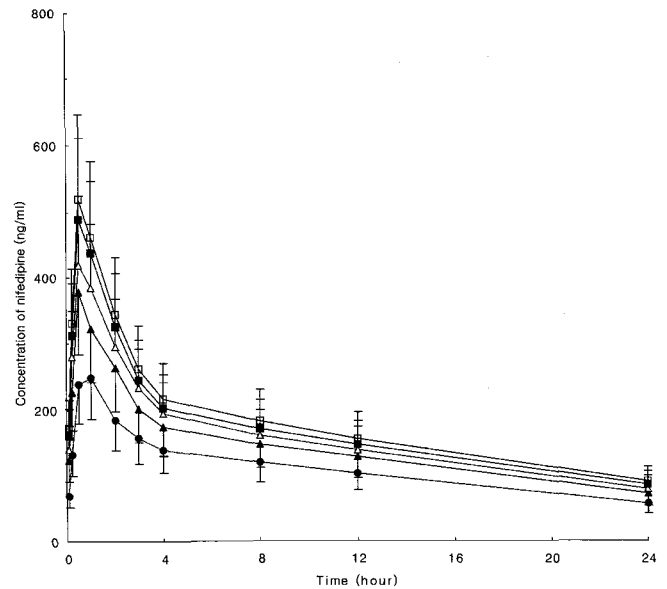


Figure 2—Mean plasma concentration of nifedipine after oral administration of nifedipine (5 mg/kg) pretreated (0.5 h and 3 days) with quercetin (1.5 and 7.5 mg/kg) in rabbits.

- (●), Control (nifedipine 5 mg/kg)
- (▲), Pretreated with quercetin 1.5 mg/kg at 0.5 h before nifedipine administration
- (△), Pretreated with quercetin, 7.5 mg/kg at 0.5 h before nifedipine administration
- (■), Pretreated with quercetin, 1.5 mg/kg at 3 days before nifedipine administration
- (□), Pretreated with quercetin, 7.5 mg/kg at 3 days before nifedipine administration

Table I—Mean (\pm S.D.) Pharmacokinetic Parameters of Nifedipine after Oral Administration of Nifedipine (5 mg/kg) Coadministered with Quercetin in Rabbits

Parameters	Control (P.O.)	Quercetin Coadministration				I.V. 1 mg/kg
		1.5 mg/kg	7.5 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg	
AUC (ng/mL · hr)	3786 \pm 902	4581 \pm 1168	4846 \pm 1226*	4175 \pm 1097	3445 \pm 821	4235 \pm 1192
C _{max} (ng/mL)	248 \pm 52	354 \pm 79	368 \pm 86*	282 \pm 68	226 \pm 49	
T _{max} (hr)	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	
t _{1/2} (hr)	12.3 \pm 3.7	14.8 \pm 3.9	15.1 \pm 4.0	15.0 \pm 4.1	13.9 \pm 3.8	8.0 \pm 2.3
AB (%)	17.8	21.6	23.0	19.8	16.3	100
RB (%)	100	121	128	111	91	

Mean \pm S.D. (n = 6), *p < 0.05 compared to control.

AUC: area under the plasma concentration-time curve from 0 h to infinity.

C_{max}: peak plasma concentration; T_{max}: time to reach peak concentration; t_{1/2}: half-life; RB(%): AUC ratio of quercetin coadministration to control; AB(%): absolute bioavailability.

Table II—Mean (\pm S.D.) Pharmacokinetic Parameters of Nifedipine after Oral Administration of Nifedipine (5 mg/kg) Pretreated with Quercetin In Rabbits

Parameters	Control	Quercetin Pretreatment			
		0.5 h		3 days	
		1.5 mg/kg	7.5 mg/kg	1.5 mg/kg	7.5 mg/kg
AUC (ng/mL · hr)	3786 \pm 902	5073 \pm 1291*	5527 \pm 1365*	5868 \pm 1412**	6171 \pm 1529**
C _{max} (ng/mL)	248 \pm 52	377 \pm 79*	409 \pm 94*	427 \pm 101**	443 \pm 101**
T _{max} (hr)	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5
t _{1/2} (hr)	12.3 \pm 3.7	15.1 \pm 3.8	15.2 \pm 3.8	15.7 \pm 4.1	15.9 \pm 4.2
AB (%)	17.8	23.9	26.2	27.7	29.2
RB (%)	100	134	146	155	163

Mean \pm S.D. (n = 6), *p < 0.05, **p < 0.01 compared to control.

AUC: area under the plasma concentration-time curve from 0 h to infinity; C_{max}: peak concentration; T_{max}: time to reach peak concentration; t_{1/2}: half-life; RB(%): AUC ratio of quercetin pretreatment to control; AB(%): absolute bioavailability.

혈장중농도곡선하면적(AUC)은 대조군에서 3786 \pm 902 ng/ml · hr, 퀼세틴 30분 전처리투여군에서 각각 5073 \pm 1291 ng/ml · hr(1.5 mg/kg), 5527 \pm 1365 ng/ml · hr(7.5 mg/kg)이고, 퀼세틴 3일 전처리투여군에서 각각 5868 \pm 1412 ng/ml · hr(1.5 mg/kg), 6171 \pm 1529 ng/ml · hr(7.5 mg/kg)로 유의성 (p < 0.05, 30분 전처리군; p < 0.01, 3일 전처리군) 있게 증가하였다. 최고혈중농도(C_{max})는 대조군에서 248 \pm 52 ng/ml, 퀼세틴 30분 전처리투여군에서 각각 377 \pm 79 ng/ml(1.5 mg/kg) 및 409 \pm 94 ng/ml(7.5 mg/kg)이고, 퀼세틴 3일 전처리투여군에서 각각 427 \pm 101 ng/ml(1.5 mg/kg) 및 443 \pm 101 ng/ml(7.5 mg/kg)으로 유의성 (p < 0.05, 30분 전처리군; p < 0.01, 3일 전처리군) 있게 증가하였다. 그러나 퀼세틴 동시투여군에서는 7.5 mg/kg에서만 유의성 있는 증가를 보여주었다(p < 0.05, AUC 4846 \pm 1226 ng/ml · hr, C_{max} 368 \pm 86 ng/ml). 절대생체이용률(AB%)은 대조군의 17.8%에 비해 전처리군에서 23.9 – 29.2%로 증가하였으며, 동시투여군에서는 7.5 mg/kg에서만 23% 증가하였고, 퀼세틴 7.5 mg/kg 이상 병용량에서는 오히려 감소되었다. 상대생체이용률(RB%)은 전처리

군에서 1.34 – 1.63배로 현저히 증가하였고, 동시투여군에서는 0.91 – 1.28배로 증가를 보이지 않았다. 최고혈중농도 도달시간(T_{max})과 소실반감기(t_{1/2})는 유의성 있는 차이가 없었다.

본 연구에서는 Rashid 등³³⁾의 연구결과와는 달리 퀼세틴(1.5 및 7.5 mg/kg)으로 30분 및 3일 전처리 후 니페디핀을 투여했을 때 혈장농도, AUC, C_{max}가 유의성 있게 증가하여 상대생체이용률이 1.34 – 1.63배로 증가하였으며, 퀼세틴 동시투여군에서는 7.5 mg/kg에서만 AUC 및 C_{max}가 유의성 있게 증가하였고, 상대생체이용률은 현저하게 증가하지 않았다.

퀼세틴은 p-당단백질의 배출작용을 억제하며²⁶⁻²⁷⁾ CYP 3A4에 대한 강한 억제작용이 있다.²⁸⁻³⁰⁾ 니페디핀을 경구투여시 CYP 3A4와 p-당단백질로 인해 생체이용률이 감소된다. 그러므로 본 실험결과는 퀼세틴이 CYP 3A4와 p-당단백질을 억제함으로써 니페디핀의 생체이용률을 증가시킨 것으로 사료되었다. 이 결과는 Junichi 등³¹⁾의 연구결과와도 일치하였다. 즉 플라보노이드를 함유한 과일즙으로 전처리한 후 니페디핀을 투여했을 때 니페디핀의 생체이용률이 증가했는데 그 원인은 과일즙에 존재하는 나린진, 퀼세틴 등 플

라보노이드류가 CYP 3A4를 억제하여 dihydropyridines의 생체내 산화반응을 저해했기 때문인 것으로 보고되었다. Miniscalco 등³²⁾도 흰쥐와 사람의 간 마이크로솜에서 퀘세틴과 캄페롤이 니페디핀의 대사를 억제한다고 보고하였다. Soambia 등²⁶⁾와 Choi 등²⁷⁾도 퀘세틴이 p-당단백질의 배출 작용을 억제한다고 보고한 바와 같이, 경구투여된 퀘세틴이 p-당단백질을 억제하여 니페디핀의 흡수를 증가시킴으로써 혈장농도가 높아진 것으로 사료되었다. 이는 최근 Choi 등³⁶⁾이 퀘세틴이 p-당단백질의 작용을 억제하여 파크리타셀의 생체이용률을 증가시켰다는 내용과도 일치하였다. 본 실험에서 퀘세틴을 동시투여시 니페디핀의 생체이용률이 증가하지 않았고 전처리군에서는 유의성 있게 증가한 원인은, (1) 전처리투여시 퀘세틴이 CYP 3A4와 p-당단백질을 0.5시간에 충분히 억제하여 니페디핀의 장관막에서의 흡수를 촉진하였거나, (2) 동시투여시에는 퀘세틴이 약물과 복합체를 형성하였기 때문으로 사료되었다. Rashid 등³³⁾은 본 실험에서와 같이 1.5 mg/kg의 퀘세틴을 니페디핀과 함께 투여하였으며 본실험에서와 같이 니페디핀의 AUC 등에 유의적인 차이를 보이지 못했다.

퀘세틴이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향에 대한 임상연구가 필요하다고 생각이 되지만 본 연구에 의하면 생체에 유익하고 독성이 없고 비 처방약인 퀘세틴이 니페디핀의 생체이용률을 증가시킬 가능성이 있으므로 임상에서 니페디핀을 퀘세틴과 함께 사용할 때는 니페디핀의 사용량을 신중히 조절하는 것이 필요하리라 사료된다.

결 론

니페디핀 5 mg/kg을 경구투여한 대조군과 퀘세틴 1.5, 7.5, 15 및 30 mg/kg을 니페디핀 5 mg/kg과 동시투여한 동시투여군 및 퀘세틴(1.5 및 7.5 mg/kg)으로 30분 및 3일 전처리 후 니페디핀 5 mg/kg을 경구투여한 전처리투여군의 생체이용률과 약물동태학적 파라미터의 변화를 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군에 비해 전처리투여군의 평균 혈장중농도는 유의성 있게 ($p < 0.05$, 30분 전처리군; $p < 0.01$, 3일 전처리군) 증가하였으나 동시투여군은 유의성 있는 차이가 없었다.

2. 최고혈중농도(C_{max}) 및 혈장중농도곡선하면적(AUC)은 대조군에 비해 퀘세틴 30분 및 3일 전처리투여군에서 유의성 ($p < 0.05$, 30분 전처리군; $p < 0.01$, 3일 전처리군) 있게 증가하였다. 반면에 퀘세틴 동시투여군에서는 7.5 mg/kg에 서만 유의성($p < 0.05$) 있는 증가를 보여주었다.

3. 절대생체이용률(AB%)은 대조군의 17.8%에 비해 전처

리군에서 23.9 - 29.2%로 증가하였으며, 동시투여군에서는 7.5 mg/kg에서만 23% 증가하였고, 퀘세틴 15 mg/kg 이상 병용량에서는 오히려 감소되었다.

4. 상대생체이용률(RB%)은 전처리군에서 1.34 - 1.63배로 현저히 증가하였으나 동시투여군에서는 0.91 - 1.28배로 약간의 증가를 보였다.

문 헌

- 1) P.D. Henry, Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem, *Am. J. Cardiol.*, **46**, 1047-1058 (1980).
- 2) E.M. Sorkin, S.P. Clissold and R.N. Brogden, Nifedipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders, *Drugs*, **30**, 182-274 (1985).
- 3) D.G. Walter, B.S. Gruchy, A.G. Renwick and C.F. George, The first pass metabolism of nifedipine in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **18**, 951-954 (1984).
- 4) K.D. Raemisch and J.C. Sommer, Pharmacokinetics and metabolism of nifedipine, *Hypertension.*, **5**, 18-24 (1983).
- 5) F.P. Guengerich, W.R. Brian and M. Iwasaki, *et al.*, Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4, *J. Med. Chem.*, **4**, 1838-1844 (1991).
- 6) C. Iribarne, L.G. Dr ano, J.F. Bardou, G. M nez and F. Berthou, Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4, *Toxicology*, **117**, 13-23 (1997).
- 7) P.B. Watkins, S.A. Wrighton, E.G. Schuetz, D.T. Molowa and P.S. Guzelian, Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man, *J. Clin. Invest.*, **80**, 1029-1036 (1987).
- 8) J.C. Kolars, P. Schmiedlin-Ren, W.O. Dobbins 3rd, J. Schuetz, S.A. Wrighton and P.B. Watkins, Heterogeneity of cytochrome P450III A expression in rat gut epithelia. *Gastroenterology*, **102**, 1186-1198 (1992)
- 9) M.M. Gottesman and I. Pastan, Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.*, **62**, 385-427 (1993).
- 10) L.-S.L. Gan, M.A. Moseley, B. Khosla, P.F. Augustijns, T.P. Bradshaw, R.W. Hendren and D.R. Thakker, 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.*, **24**, 344-349 (1996).
- 11) P.B. Watkins, The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **27**, 161-170 (1996).
- 12) V.H. Wachter, J.A. Silverman, Y. Zhang and L.Z. Benet, Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral

- absorption of peptides and peptidomimetics, *J. Pharm. Sci.*, **87**, 1322-1330 (1998).
- 13) K. Ito, H. Kusuhara and Y. Sugiyama, Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption theoretical approach, *Pharm. Res.*, **16**, 225-231 (1999).
 - 14) P.M. Chaudhary, and I.B. Robinson, Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells, *Cell*, **66**, 85-94 (1991).
 - 15) J. Van Asperen, O. Van Tellingen, A. Sparreboom, A.H. Schinkel, P. Borst, W.J. Nooijen and J.H. Beijnen, Enhanced oral bioavailability of diltiazem in mice treated with the p-glycoprotein blocker, *Br. J. Cancer*, **76**, 1181-1183 (1997).
 - 16) J.L. Biedler and H. Riehm, Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells *in vitro*: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies, *Cancer Res.*, **30**, 1174-1184 (1970).
 - 17) J.M. Ford, Modulators of multidrug resistance preclinical studies, *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.*, **9**, 337-361 (1995).
 - 18) J.P. Fruehauf and A. Manetta, Use of extreme drug resistance assay to evaluate mechanisms of resistance in ovarian cancer: Taxol resistance and MDR1 expression, *Contrib. Gynecol. Obstet.*, **19**, 39-52 (1994).
 - 19) T. Endo, O. Kimura and M. Sakata, Effects of P-glycoprotein inhibitors on cadmium accumulation in cultured renal epithelial cells, LLC-PK1, and OK, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **185**, 166-171 (2002).
 - 20) N. Hokama, N. Hobara, M. Sakai, H. Kameya, S. Ohshiro and M. Sakanashi, Influence of nifedipine and nifedipine on plasma carvedilol disposition after oral administration in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **54**, 821-825 (2002).
 - 21) U. Takahama, Inhibition of lipoxygenase-dependent lipid peroxidation by quercetin: mechanism of antioxidative function. *Phytochemistry*, **24**, 1443-1446 (1985).
 - 22) E.N. Frankel, J.B. German, E. Parks and J.E. Kinsella, Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine, *The Lancet.*, **341**, 454-457 (1993).
 - 23) M.T. Murray, Quercetin: Nature's antihistamine, *Better Nutrition.*, **60**, 10-16 (1998).
 - 24) W. Davis, M.S. Lamson, S. Matthew and N.D. Brignall, Antioxidants cancer : Quercetin. *Alternative Medicine Review.* **5**, 196-208 (2000).
 - 25) D.R. Ferry, A. Smith, J. Malkhandi, D.W. Fyfe, P.G. deTakats, D. Anderson, J. Baker and D.R. Kerr, Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for *in vivo* tyrosine kinase inhibition, *Clinical Cancer Research*, **2**, 659-668 (1996).
 - 26) G. Soambia, F.O. Ranellett, P.B. Panici, D.R. Vincenzo, G. Bonanno, G. Ffrandina, M. Piantelli, S. Bussa, C. Rumi and M. Ciantriglia, Quercetin potentiates the effect of adriamycin in a multidrug-resistant MCF-7 human breast-cancer cell line: P-glycoprotein as a possible target, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **36**, 448-450 (1995).
 - 27) C.H. Choi, N. Romiti, F. Cervelli and R. Tongiani, Effect of flavonols on P-glycoprotein activity in cultured rat hepatocytes, *Life Sciences*, **57**, 1741-1750 (1995).
 - 28) N. He and T. Edeki, The inhibitory effects of herbal components on CYP2C9 and CYP3A4 catalytic activities in human liver microsomes, *Am. J. Ther.*, **11**, 206-212 (2004).
 - 29) G.N. Kumar, U.K. Walle and T. Walle, Cytochrome P450 3A-mediated human liver microsomal taxol 6, alpha-hydroxylation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**, 1160-1165 (1994).
 - 30) A. Rahman, K.R. Korzekwa, J. Grogan, F.J. Gonzalez and J.W. Harris, Selective biotransformation of taxol to 6 alpha-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8, *Cancer Res.*, **54**, 5543-5546 (1994).
 - 31) A. Junichi, Y. Isamu, W. Takahiro, O. Yoshimitsu, T. Takahiko, T. Sanae, Y. Kenichi, T. Toshiaki and K. Koichi, Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the calcium channel blockers nifedipine and nisoldipine, *Current Therapeutic Research*, **59**, 619-634 (1998).
 - 32) A. Miniscalco, J. Lundahl, C.G. Regardh. *et al.*, Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **261**, 1195-1199 (1992).
 - 33) J. Rashid, C. McKinstry, A.G. Renwick, *et al.*, Quercetin, an *in vitro* inhibitor of CYP3A, does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 460-463 (1993).
 - 34) J.S. Grundy, R. Kherani and R.T. Foster, Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for nifedipine in human plasma utilizing ultraviolet detection, *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.*, **654**, 146-151 (1994).
 - 35) M.L. Rocci and W.J. Jusko, LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis, *Computer Programs in Biomedicine*, **16**, 203-209 (1983).
 - 36) J.S. Choi, B.W. Jo and Y.C. Kim, Enhanced paclitaxel bioavailability after oral administration of paclitaxel or prodrug to rats pretreated with quercetin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**, 313-318 (2004).