

토끼에서 나린진이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향

나종학 · 최준식*

조선대학교 약학대학

(2005년 2월 14일 접수 · 2005년 4월 9일 승인)

Effect of Naringin on the Pharmacokinetics of Nifedipine in Rabbits

Chong-Hak Na and Jun-Shik Choi†

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

(Received February 14, 2005 · Accepted April 9, 2005)

ABSTRACT – The pharmacokinetics of oral nifedipine (5 mg/kg) was studied in rabbits given after or simultaneously with naringin (1.5, 7.5 and 15 mg/kg, respectively). The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and the peak concentration (C_{max}) of nifedipine coadministered or pretreated with naringin were significantly increased ($p < 0.05$, coad.; $p < 0.01$, pret.) compared with the control group. The absolute bioavailability (AB%) of nifedipine was significantly ($p < 0.05$, coad.; $p < 0.01$, pret.) higher by 22.3 – 28.1% compared to the control (17.9%). The relative bioavailability (RB%) of nifedipine was higher by 1.24 – 1.43 times (coad.) and 1.32 – 1.57 times (pret.) than those of the control, showing that pretreatment of naringin was more effective than that of the coadministration of naringin. Naringin did not show significant effect on the T_{max} and $t_{1/2}$ of nifedipine. It is suggested that naringin may alter pharmacokinetic parameters 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 with naringin in a clinical situation.

Key words – Nifedipine, Naringin, Pharmacokinetics, P-glycoprotein, First-pass metabolism

니페디핀 (nifedipine)은 칼슘채널 차단제로서 협심증, 고혈압, 레이노증후군 등 많은 혈관성 질환에 사용되고 있다.^{1,2)} 니페디핀은 지용성 약물이며 경구투여시 장관막에서 신속하고 완전히 흡수되지만 전신순환에 도달하기 전에 초회통과효과를 받기때문에 생체이용률이 45 – 60%로 낮고 개체간 차이도 크다.^{3,4)} 이 약물은 소장 및 간에서 극성대사체로 대사되어 신장으로 약 80% 정도 배설된다.³⁾

니페디핀은 cytochrome P-450 (CYP 3A4)에 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 알려져 있다.¹⁰⁻¹³⁾ 즉 P-당단백질은 약물을 장관 세포에서 장관 내로 배출시켜 CYP 3A4와 만날 기회를 증가시킴으로써 약물대사를 증가시킨다. P-당단백질은 담낭내막, 신장 세노관, 장관강막, 태반, 고환 및 혈액-뇌관문 등의 혈관 내 분비세포에 존재하며 약물의 유입을 차단하는 방어 작용을 한다.^{14,15)} 이

단백질은 악성종양 세포막에도 존재하며 독소루비신, 도노마이신, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 액티오마이신 D, 파클리탁셀 등 많은 약물의 세포내 유입을 감소시킨다는 것이 보고되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 니페디핀은 베라파밀 및 딜티아젬 등 다른 칼슘채널 차단제와 같이 P-당단백질의 기질이며 이를 억제하는 작용을 가지고 있다. 시험관내 실험에서 니페디핀은 칼베디롤 (P-당단백질 기질)의 신장 세포 내 취입을 유의성 있게 증가시켰으며,¹⁹⁾ 생체실험에서 니페디핀과 칼베디롤을 동시 경구투여 시 칼베디롤의 C_{max} 와 AUC 등이 유의성 있게 증가하였다.²⁰⁾

플라보노이드는 많은 음식물에 있는 화합물들로서²¹⁾ 이는 생체에서 항산화작용, 항암작용, 항균작용, 항바이러스 작용 및 항동맥경화작용 등 유익한 작용을 한다고 보고된 바 있다.²²⁾ 이와 함께 생체대사효소인 CYP를 조정하는 작용이 있고^{23,24,25)} 다제내성을 유발하는 P-당단백질을 억제하는 작용도 있다고 보고되었다.^{25,26)} 나린진 (4',5,7-trihydroxyflavanone-7-rhamno-glucoside)은 포도 등 과일주스에 있는 주요한 플라보노이드이다. 나린진은 생체에서 흡수된 후 신속히 대사되어 나린제닌 (naringenin)으로 변한다.^{27,28)} Zhang 등의 보고에 의하면 쥐에서 나린진과 병용투여할 때 퀴닌

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

(quinine)의 경구생체이용률은 17%에서 42%로 유의성 있게 증가하였다.²⁹⁾ 나린진과 나린제닌은 시험관내 효소활성 시험에서 CYP 3A4로 인한 퀴닌의 대사를 억제하였고,³⁰⁾ Caco-2 세포를 이용한 실험에서 P-당단백질의 기질인 빈블라스틴의 유출이 억제되었다.³¹⁾ 또한 나린진과 나린제닌은 P-당단백질의 기질이며 CYP 3A4로 인해 대사 되는 사퀴나빌의 Caco-2 세포내로의 흡수를 증가시켰다.³²⁾ 쥐에서 나린진은 P-당단백질의 기질이며 CYP 3A4로 인해 대사 되는 파크리타셀의 생체이용률을 증가시켰다.³³⁾ 이상의 결과를 종합하면 나린진 및 나린제닌은 P-당단백질과 CYP 3A4를 억제하여 병용되는 약물의 약물동태에 영향을 미칠 수 있다고 여겨진다. 따라서 나린진을 전투여 또는 니페디핀과 동시 경구투여시 나린진이 니페디핀의 장관막에서의 흡수를 촉진 (유출)하고, 또 대사를 억제 (CYP 3A4 억제)하여 니페디핀의 생체이용률을 증가시킬 것이라고 예측할 수 있다. 본 논문에서는 나린진의 P-당단백질과 CYP 3A4에 대한 억제작용이 니페디핀의 약물동태와 생체이용률에 미치는 영향을 검토하고자, 토끼에 나린진을 동시 또는 전투여시 니페디핀의 약물동태학적 파라미터들의 변화를 검토하였다.

실험 방법

시약 및 기기

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

HPLC 분석용 기기로는 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 Branson Ultrasonic사 (Danbury, CT, 미국), 그리고 원심분리기는 Hitachi사 (Tokyo, 일본) 기기를 사용하였다.

실험동물

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

자유로이 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. 나린진 동시투여군 (coadministration)에서는 나린진 1.5, 7.5 및 15 mg/kg을 각각 니페디핀 5 mg/kg과 함께 증류수 10 mL에 용해시켜 카테터를 통해 경구투여하였다. 전투여군 (30 min pretreatment)에서는 나린진 1.5, 7.5 및 5 mg/kg을 각각 경구투여 한지 30분 후에 니페디핀 5 mg/kg을 투여하였다. 정맥주사투여군 (I.V.)은 니페디핀 1 mg/kg을 귀정맥으로 1분동안 투여하였다.

혈액채취는 경구투여군에서 약물투여 후 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에서, 그리고 정맥 투여군은 약물투여 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:헥산 (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 기류 하에 30°C에서 증발시켰다. 잔사에 0.01 N 염산 0.3 mL를 가하고 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 흘광도는 350 nm에서 측정하였다. 혈장 크로마토그램 중 니페디핀 및 내부표준물질의 피크는 양호하게 분리되었고, 공혈장의 크로마토그램은 측정에 영향을 주지 않았다.

검량선은 혈장 중 니페디핀 농도 10, 20, 50, 100, 200, 500 및 1,000 ng/mL에 해당하는 양을 각 시험관에 0.05 mL씩 넣어 정상 토끼에서 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 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. 최고혈중농도 (C_{max})와 최고혈중농도 도달시간 (T_{max})은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 반감기 ($t_{1/2}$)는 $0.693/K_{el}$ 로 구했다.

절대적생체이용률 (AB%)은 정맥투여 (1 mg/kg)군의 AUC에 대한 경구동시투여군과 전투여군의 AUC 백분율로 구했으며, 상대적생체이용률 (RB%)은 대조군의 AUC에 대한 동시투여군과 전투여군의 AUC 백분율로 구했다.

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

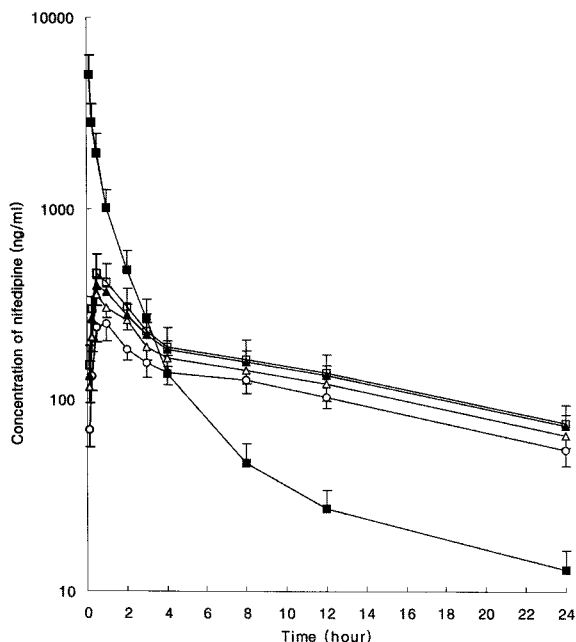


Figure 1—Mean plasma concentration of nifedipine after oral administration of nifedipine (5 mg/kg) coadministered with naringin and after intravenous administration of nifedipine (1 mg/kg) in rabbits.

- (○), Nifedipine (control, p.o. 5 mg/kg)
- (△), Nifedipine, Coadministered with naringin, 1.5 mg/kg
- (▲), Nifedipine, Coadministered with naringin, 7.5 mg/kg
- (□), Nifedipine, Coadministered with naringin, 15 mg/kg
- (■), Nifedipine, (I.V., 1 mg/kg)

$$RB\% = AUC_{treated} / AUC_{control} \times 100$$

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 단독투여군, 동시투여군, 전투여군 및 정맥투여군의 평균혈중농도 추이는 Figure 1 및 2와 같았으며, 약물동태학적 파라미터는 각각 Table I 및 II와 같았다.

혈중중농도곡선하면적 (AUC)은 대조군에서 3792 ± 922 ng/mL · hr, 나린진 동시투여군 (7.5 및 15 mg/kg)에서 각각 5199 ± 1226 ng/mL · hr 및 5402 ± 1397 ng/mL · hr로 유의성 ($p < 0.05$)있게 증가하였으며 나린진 전투여군 (1.5, 7.5 및 15 mg/kg)에서 각각 5023 ± 1286 ng/mL · hr, 5523 ± 1322 ng/mL · hr 및 5948 ± 1420 ng/mL · hr로 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 증가하였다. 최고혈중농도(C_{max})는 대조군에서 248.5 ± 64.5 ng/mL, 나린진 동시투여군 (7.5 및 15 mg/kg)에서 각각 394.2 ± 89.3 ng/mL 및 $459.1 \pm$

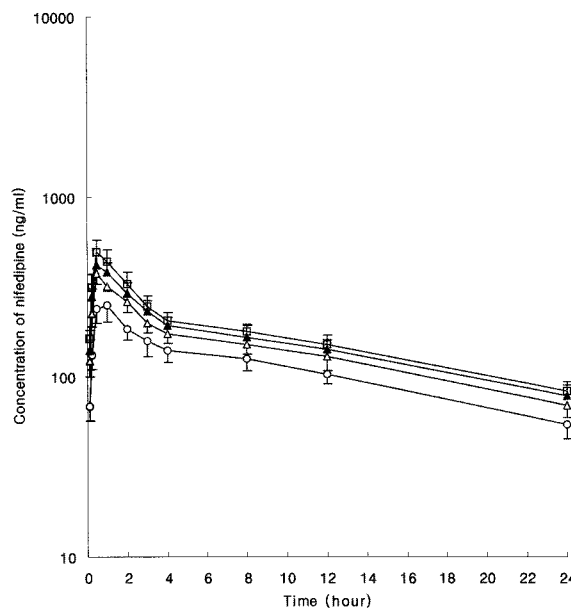


Figure 2—Mean plasma concentration of nifedipine after oral administration of nifedipine (5 mg/kg) given after naringin (1.5, 7.5, 15 mg/kg) in rabbits.

- (○), Nifedipine (control, p.o. 5 mg/kg)
- (△), Nifedipine, after naringin, 1.5 mg/kg
- (▲), Nifedipine, after naringin, 7.5 mg/kg
- (□), Nifedipine, after naringin, 15 mg/kg

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Oral Nifedipine (5 mg/kg) Coadministered with Naringin in Rabbits

Parameters	Control (P.O.)	Naringin coadministration			I.V. 1 mg/kg
		1.5 mg/kg	7.5 mg/kg	15 mg/kg	
AUC (ng/mL · hr)	3792 ± 922	4718 ± 1269	5199 ± 1226*	5402 ± 1397*	4235 ± 1192
C _{max} (ng/mL)	248.5 ± 64.5	357.4 ± 83.1	394.2 ± 89.3*	459.1 ± 126.8*	
T _{max} (h)	1.0	0.5	0.5	0.5	
t _{1/2} (hr)	14.0 ± 3.7	14.8 ± 3.9	15.1 ± 4.0	15.2 ± 4.1	8.0 ± 2.3
AB (%)	17.9 ± 4.6	22.3 ± 5.4	24.6 ± 5.6*	25.5 ± 5.8*	100
RB (%)	100	124	137	143	

Mean ± 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(%): relative bioavailability, AUC ratio of naringin coadministration to control; AB(%): absolute bioavailability.

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Oral Nifedipine (5 mg/kg) administered after Naringin in Rabbits

Parameters	Control (P.O.)	Naringin pretreatment		
		1.5 mg/kg	7.5 mg/kg	15 mg/kg
AUC (ng/mL · hr)	3792 ± 922	5023 ± 1286*	5523 ± 1322*	5948 ± 1420**
C _{max} (ng/mL)	248.5 ± 64.5	376.9 ± 84.2*	416.8 ± 99.8*	493.3 ± 128.2**
T _{max} (h)	1.0	0.5	0.5	0.5
t _{1/2} (hr)	14.0 ± 3.7	15.2 ± 3.9	15.3 ± 3.9	15.4 ± 4.3
AB (%)	17.9 ± 4.6	23.7 ± 6.2*	26.1 ± 6.8*	28.1 ± 7.3**
RB (%)	100	132	145	157

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

126.8 ng/mL로 유의성 ($p < 0.05$)있게 증가하였다. 나린진 전투여군 (1.5, 7.5 및 15 mg/kg)에서 각각 376.9 ± 84.2 ng/mL, 416.8 ± 99.8 ng/mL 및 493.3 ± 128.2 ng/mL로 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 증가하였다. T_{max}와 t_{1/2}는 대조군에 비해 동시투여군과 전투여군에서 큰 차이가 없었다. 절대생체이용률 (AB%)은 대조군에서 17.9 ± 4.6%, 나린진 동시투여군 (7.5 및 15 mg/kg)에서 각각 24.6 ± 5.6% 및 25.5 ± 5.8%로 유의성 ($p < 0.05$)있게 증가하였다. 나린진 전투여군 (1.5, 7.5 및 15 mg/kg)에서 각각 23.7 ± 6.2%, 26.1 ± 6.8% 및 28.1 ± 7.3%로 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 증가하였다. 상대생체이용률 (RB%)은 대조군에 비해 동시투여군에서는 1.24 – 1.43배로, 전투여군에서는 1.32 – 1.57배로 현저히 증가하였다.

이러한 결과는 P-당단백질과 CYP 3A4이 소장막의 내피 세포에 같이 존재하고 있으므로³⁷⁾ 많은 약물들의 흡수를 저해하며 흡수 전 대사 (first-pass effect)를 받는데 협동작용을 한다고 보고된 것 같이,³⁷⁾ 나린진은 CYP 3A4와 P-당단백질 억제약물로서 니페디핀과 병용투여시 증가된 니페디핀의 생체이용률은 나린진이 토끼의 장관막 세포에서 P-당단백질의 유출작용을 억제하며, CYP 3A4로 인한 대사

를 감소시킨 것으로 사료된다.

토끼에서 나린진 병용투여시 니페디핀의 생체이용률이 유의성 있게 증가하였다. 본 실험 결과는 Zhang²⁹⁾ 등과 Ho³⁰⁾ 등이 흰쥐에서 나린진의 병용투여에 의해 쥐의 생체이용률 증가와 대사억제를 관찰한 것과 일치하였다. 또한 Takanaga³¹⁾ 등이 보고한 나린진이 빈블라스틴의 세포내 유입을 촉진시킨다는 보고와도 유사하였으며 나린진이 사쿠나발의 세포내 흡수를 증가시켰다는 Eagling³²⁾ 등의 보고와도 일치하였다.

따라서 니페디핀과 나린진을 병용투여시 나린진이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향에 대한 임상연구가 더 필요하다고 생각되며, 나린진이 니페디핀의 생체이용률을 증가시킬 가능성이 있으므로 임상에서 니페디핀을 나린진 또는 나린진을 함유하는 식품과 병용하여 사용할 경우 니페디핀의 용량을 조절하는 것이 필요하다고 사료된다.

결 론

니페디핀 5 mg/kg을 경구로 단독 투여한 대조군과 나린진 (1.5, 7.5 및 15 mg/kg)을 니페디핀과 동시투여한 동시

투여군 및 나린진 (1.5, 7.5 및 15 mg/kg)을 투여후 30분에 니페디핀을 경구투여한 전투여군에서 니페디핀의 생체이용률과 약물동태 파라미터의 변화를 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈장중농도곡선하면적 (AUC) 및 최고혈중농도 (C_{max})는 대조군에 비해 나린진 동시투여군 (7.5 및 15 mg/kg)과 전투여군 (1.5, 7.5 및 15 mg/kg)에서 유의성 ($p < 0.05$)있게 증가하였다.

2. T_{max} 와 $t_{1/2}$ 는 대조군에 비해 동시투여군과 전투여군에서 큰 변화가 없었다.

3. 절대생체이용률 (AB%)은 대조군에서 비해 나린진 동시투여군 (7.5 및 15 mg/kg)과 전투여군 (1.5, 7.5 및 15 mg/kg)에서 유의성 ($p < 0.05$)있게 증가하였다.

4. 상대생체이용률 (RB%)은 대조군에 비해 동시투여군에서는 1.24 - 1.43배로, 전투여군에서는 1.32 - 1.57배로 증가하였다.

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. Raensch 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. Dreano, J.F. Bardou, G. Menez 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 P450 IIIA 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) R.A. Dixon and C. Steele, Flavonoids and isoflavonoids-gold mine for metabolic engineering. *Trends Plant Sci.*, **4**, 394-400 (1999).
- 22) R.J. Nijveldt, E. van Nood, D.E.C. van Hoorn, P.G. Boelens, K. van Norren and P.A.M. van Leeuwen, Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am. J. Clin. Nutr.*, **74**, 418-425 (2001).
- 23) H. Doostdar, M.D. Burke and R.T. Mayer, Bioflavonoids: Selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1. *Toxicology.*, **144**, 31-38 (2000).
- 24) P. Hodek, P. Trefil and M. Stiborova, Flavonoids-potent and

- versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem. Biol. Interact.*, **139**, 1-21 (2002).
- 25) J. Dupuy, G. Larrieu, J.F. Sutra, A. Lespine and M. Alvinerie, Enhancement of moxidectin bioavailability in lamb by a natural flavonoid: Quercetin. *Vet. Parasitol.*, **112**, 337-347 (2003).
- 26) H.A. Bardelmeijer, J.H. Beijnen, K.R. Brouwer, H. Rosing, W.J. Nooijen, J.H. Schellens and O. van Tellingen, Increased oral bioavailability of paclitaxel by GF120918 in mice through selective modulation of P-glycoprotein. *Clin. Cancer Res.*, **6**, 4416-4421 (2000).
- 27) The Merck Index, 12th Edition, Merck and Company., Rahway, USA., 6512 (1996).
- 28) D.H. Kim, E.A. Jung, I.S. Sohng, J.A. Han, T.H. Kim and M.J. Han, Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities. *Arch. Pharm. Res.*, **21**, 17-23 (1998).
- 29) H. Zhang, C.W. Wong, P.G. Coville and S. Wanwimolruk, Effect of the grapefruit flavonoid naringin on pharmacokinetics of quinine in rats. *Drug Meta. Drug Interact.*, **17**, 351-363 (2000).
- 30) P.C. Ho, D.J. Saville and S. Wanwimolruk, Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **4**, 217-227 (2001).
- 31) H. Takanaga, A. Ohnishi, H. Matsuo and Y. Sawada, Inhibition of vinblastine efflux mediated by P-glycoprotein by grapefruit juice components in caco-2 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 1062-1066 (1998).
- 32) V.A. Eagling, L. Profit and D.J. Back, Inhibition of the CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein-mediated transport of the HIV-1 protease inhibitor saquinavir by grapefruit juice components. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **48**, 543-552 (1999).
- 33) J.S. Choi and S.C. Shin, Enhanced paclitaxel bioavailability after oral coadministration of paclitaxel prodrug with naringin to rats. *Int. J. Pharm.*, **23**, 149-156 (2005).
- 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) M. M. Gottesman and I. Pastan, Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.*, **62**, 385 (1993).
- 37) K. Ito, H. Kusuhara and Y. Sugiyama, Effects of intestinal CYP 3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption-theoretical approach. *Pharm. Res.*, **16**, 225 (1999).