

흰쥐에서 에피게로카테친의 장기투여가 베라파밀의 약물동태에 미치는 영향

윤재경 · 최준식*

조선대학교 약학대학

(2007년 3월 16일 접수 · 2007년 4월 9일 승인)

The Effect of Long-term Administration of Epigallocatechin on the Pharmacokinetics of Verapamil in Rats

Jae Kyung Yun and Jun Shik Choi†

College of Pharmacy, Chosun University, Guangju 501-759, Korea.

(Received March 16, 2007 · Accepted April 9, 2007)

ABSTRACT – Epigallocatechin gallate (EGCG), a flavonoid, is the main component of green tea extracts. EGCG has been reported to be an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp) and cytochrom P450 3A(CYP3A4). This study investigated the effect of long-term administration of EGCG on the pharmacokinetics of verapamil in rats. Pharmacokinetic parameters of verapamil were determined after oral administration of verapamil (9 mg/kg) in rats pretreated with EGCG (7.5 mg/kg) for 3 and 9 days. Compared to oral control group, the presence of EGCG significantly ($p < 0.01$) increased the area under the plasma concentration-time curve (AUC) of verapamil by 102% (coad), 83.2% (3 days) and 52.3% (9 days), and the peak concentration (C_{max}) by 134% (coad), 120% (3 days) and 66.1% (9 days). The absolute bioavailability (A.B.%) of verapamil was significantly ($p < 0.01$) higher by 8.4% (coad), 7.7% (3 days), 6.4% (9 days) compared to control (4.2%), and presence of EGCG was no significant change in the terminal half-life ($t_{1/2}$) and the time to reach the peak concentration (T_{max}) of verapamil. Our results indicate that EGCG significantly enhanced oral bioavailability of verapamil in rats, implying that presence of EGCG could be effective to inhibit the CYP3A4-mediated metabolism and P-gp efflux of verapamil in the intestine. Drug interactions should be considered in the clinical setting when verapamil is coadministered with EGCG or EGCG-containing dietary.

Key words – Verapamil; (-)Epigallocatechin gallate (EGCG); Pharmacokinetics; P-gp; CYP3A; Rats

베라파밀(verapamil)은 칼슘채널 길항약으로 칼슘이온 통로와 결합하여 세포 내로 칼슘이온유입을 차단함으로써 세동맥 평활근의 이완을 일으킨다.¹⁾ 이것이 말초혈관 저항을 감소시키고 혈압저하를 일으켜 고혈압, 부정맥 및 관상동맥질환 치료제로 빈번하게 사용된다.²⁻⁴⁾ 이 약물은 위장관에서 신속하게 흡수되지만, 간에서 초회통과 효과를 받아 대사되어 생체이용률이 10-20%로 낮으며, 미변화체로 뇨중으로 배설된 양은 투여량의 5% 이하이다.⁵⁾ 주 대사경로는 N- 및 O-demethylation과정으로 수많은 대사체를 형성하지만, 주 대사체인 norverapamil만이 혈관확장작용을 나타내고 다른 대부분의 대사체는 활성을 나타내지 않는다.⁶⁻⁸⁾

정맥투여 후 베라파밀의 약물동태는 2-compartment model로 해석될 수 있는데, 최종상 반감기는 3-5시간이

며, 간추출율은 약 0.8로 경구투여시 생체이용률이 매우 낮고 간헐투여에 따라 전신 클리어런스가 변화한다.^{9,10)} 반복 경구투여시 베라파밀의 클리어런스가 감소하고 단독투여시 보다 생체이용률이 증가하는데 이는 간대사가 포화되었기 때문으로 지적되었으며 이로 인해 장기간 경구투여시 약물동태의 변화가 보인다고 한다.¹¹⁻¹⁴⁾ 베라파밀은 전신 조직으로 광범위하게 분포하여 정상인에서 160-380 L 정도의 분포용적을 나타내며,^{15,16)} 혈장 단백질 결합은 다른 염기성 약물처럼 당단백질(α_1 -acid glycoprotein) 및 알부민과 80-90%가 결합한다.^{17,18)}

한편 Loi 등¹⁹⁾과 Johnson 등²⁰⁾은 시메티딘이 베라파밀의 간대사를 억제하여, 베라파밀의 클리어런스를 감소시키고, 소실 반감기를 증가시켰다고 보고하였으며, Ho 등²¹⁾과 Fuhr 등²²⁾은 자몽즙이 베라파밀의 간대사를 억제하여, 베라파밀의 AUC와 생체이용률을 증가시킨다고 보고하였다. 베라파밀은 P-당단백질 및 CYP 3A4의 기질 또는 저해제로 보고되어 있다.^{23,24)}

에피게로카테친[(-)epigallocatechin gallate(EGCG)]은

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

플라보노이드류의 한가지로 주로 녹차에서 추출되며²⁵⁾ 활발한 생체활성을 가지고 있다. EGCG의 항산화작용,²⁶⁾ 항돌연변이 및 항암작용²⁷⁾ 등과 함께 인체 CYP 3A4의 억제작용,²⁸⁾ Caco-2 세포에서 P-당단백질의 억제작용 등이 보고되었다.²⁹⁾ 한편 Hong 등³⁰⁾은 EGCG 및 대사체들이 MRP1와 MRP2의 기질이지만 P-당단백질의 기질은 아니라고 보고하였다. Kitagawa 등³¹⁾은 KB-C2세포에서 EGCG는 P-당단백질의 기질인 베라파밀과 웰세틴의 흡수를 증가시킨다고 보고하였다.

따라서 본 연구에서는 P-당단백질과 CYP 3A4에 대한 억제작용을 가지는 EGCG가 베라파밀의 약물동태에 어떠한 영향을 미치는지 규명하고자, 흰쥐에서 EGCG를 병용투여 및 장기투여시 베라파밀의 혈중약물동태변화를 비교연구검토하였다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기

베라파밀과 EGCG 및 내부표준물질인 propranolol은 Sigma-Aldrich사(St. Louis, MO)의 것을 사용하였으며, acetonitrile은 Merck사(Darmstadt, Germany)의 HPLC 등급을 사용하였으며, triethylamine과 diethylether 및 KH_2PO_4 는 Merck사(Darmstadt, Germany), 인산, 수산화나트륨은 Junsei사(Tokyo, Japan)의 것을 사용하였다.

기기로는 Shimadzu사의 HPLC CBM 10A series를, 질소기류증발장치(dry thermo bath)는 Rikakikai사(Tokyo, Japan)의 것을 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 270-300 g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 1군을 6마리씩으로, 물은 자유로이 공급하면서 시험전 24시간 절식시켰다. 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 주사용 생리식염수에 녹인 헤파린(75 IU/mL)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 복강주사로 보충해 주었다.

실험동물 전처리

대조군(control)은 베라파밀 9 mg/kg를 단독 경구투여하였다. EGCG 병용투여군(coadministration)은 EGCG 7.5 mg/kg을 베라파밀 9 mg/kg과 동시에 경구투여하였으며 장기투여군은 EGCG 7.5 mg/kg을 하루에 두 번씩 각각 3일간 및 9일간을 전투여한 후 베라파밀

9 mg/kg을 투여하였다. 정맥주사투여군(I.V.)은 베라파밀 3 mg/kg를 대퇴정맥으로 서서히 투여하였다.

혈액채취는 경구투여 후 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에서 그리고 정맥투여는 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에서 각각 0.5 mL를 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하고 혈장 0.2 mL을 취해 분석시까지 -40°C 에서 냉동 보관하였다.

혈장중 베라파밀 분석

혈장중 베라파밀 농도는 생물학적동등성시험 표준인³²⁾의 방법에 따라 측정하였다. 혈장 0.2 mL에 내부표준물질(propranolol HCl 400 ng/mL) 0.04 mL와 2 N NaOH 0.02 mL를 넣고 교반기로 30초간 혼합시켰다. Diethylether 1.2 mL를 가해 2분간 교반기로 추출하고 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 유기용매층 1 mL를 취해 35°C 질소기류하에서 증발시킨 후 이동상 200 μL 에 용해시킨 후 10분간 원심분리 한 다음 상등액 50 μL 을 HPLC에 주입하여 베라파밀을 측정하였다.

HPLC분석을 위해 사용한 컬럼은 옥틸실릴화 한 실리카겔을 충전한 Kromasil KR 100-5C8($5\ \mu\text{m}$, $4.6 \times 150\ \text{mm}$), 이동상은 0.05 M KH_2PO_4 (0.05% triethylamine과 20% phosphoric acid으로 PH를 4.0으로 조절함):acetonitrile=70:30 (V/V), 형광파장은 여과파장: 280 nm, 발광파장: 310 nm에서 그리고 유량은 1.5 mL/min로 사용하였다.

혈장에서 내부표준물질과 베라파밀은 양호하게 분리되었다. 베라파밀을 2, 10, 20, 50, 100, 200, 400 ng/mL 해당량을 공혈장 0.2 mL과 혼합한 후 분석하여 혈장중 검량곡선을 얻었으며 이렇게 작성한 검량선은 $y=0.036x-0.266$ ($r=0.999$)로 좋은 직선성을 나타내었다. 얻어진 각 검체의 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 베라파밀의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 베라파밀 농도를 구하였다.

베라파밀 약물동태학 분석

베라파밀의 약물동태는 모델 비의존적인 Lagrange 방법을 이용한 LAGRAN computer program³³⁾을 사용하여 해석하여 약물동태 파라메타를 구하였다. 무한대까지의 혈장중농도곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 사다리꼴공식과 일반적인 외삽법에 의해 계산하였다. 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 반감기($t_{1/2}$)는 $0.693/K_d$ 로 구했다. 그리고 절대생체이용률(A.B.)은 정맥투여군의 AUC에 대한 병용투여군 AUC의 백분율로 투여용량

비를 고려하여 구했으며, 상대생체이용률(R.B.)은 대조군의 AUC에 대한 병용투여군 AUC의 백분율로 구했다.

통계 처리

약물동태학적 파라메타의 실험군간 차이에 대한 유의성 검정은 ANOVA에 적용하였으며 대조군과 비교해 $p < 0.05$ 일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 처리하였다.

결과 및 고찰

베라파밀의 혈장농도

흰쥐에서 베라파밀의 대조군, 정맥투여군과 에피게로카테친(7.5 mg/kg)과 병용투여군 및 장기투여군의 평균 혈장농도 추이는 Figure 1과 같았으며, 각 약물동태학 파라메타는 Table 1과 같았다. 정맥투여 후 베라파밀의 혈장농도 추이는 2개의 지수함수 소실형태를 나타내고 있었으며, 대조군에 비해 병용투여군과 장기투여군의 평균혈장농도는 유의성 있게 증가하였다.

베라파밀의 약물동태학적 파라메타

베라파밀의 혈장농도곡선하면적(AUC)는 대조군에서 262 ± 62.6 ng/mL·h, EGCG(7.5 mg/kg) 병용투여군에서는 529 ± 129.2 ng/mL·h이며, 장기투여군(3 및 9일)에서는 각각 480 ± 115 , 399 ± 85.4 ng/mL·h로 모두 대조군에 비해 유의성($p < 0.01$) 있게 증가하였다. 그리고 장기간 투여군(9일)의 AUC는 병용투여군에 비해 유의성($p < 0.05$) 있게 감소되었다.

최고혈중농도(C_{max})는 대조군에서 59.0 ± 14.3 ng/mL, EGCG(7.5 mg/kg) 병용투여군에서는 138 ± 32.5 ng/mL이며, 장기투여군(3 및 9일)에서는 각각 130 ± 30.6 및 98.4 ± 22.2 ng/mL로 모두 대조군에 비해 유의성($p < 0.01$) 있게 증가

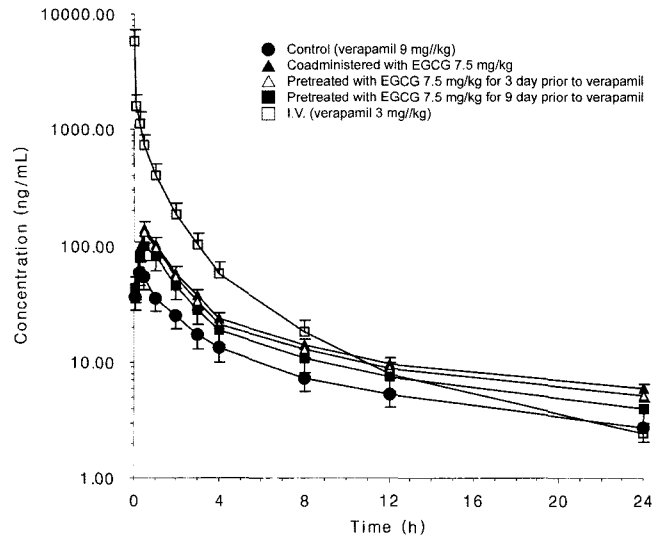


Figure 1—Mean plasma concentration of verapamil after long-term administration of EGCG for 3 or 9 days in rats.

하였다.

절대적생체이용률(A.B.)은 EGCG(7.5 mg/kg) 병용투여군에서 8.4%, 장기투여군(3 및 9일)에서는 각각 7.7% 및 6.4%로 대조군(4.2%)에 비해 유의성($p < 0.01$) 있게 증가하였다. 그리고 장기간 투여군(9일)의 AB는 병용투여군의 AB와 유의성($p < 0.05$) 있는 차이를 보였다.

상대생체이용률(R.B.)은 대조군에 비해 EGCG 병용투여군(7.5 mg/kg) 및 장기투여군(3 및 9일)에서 150-202%로 증가하였다.

그리고 최고혈중농도 도달시간(T_{max})과 반감기($t_{1/2}$)는 유의성 있는 변화가 없었다.

EGCG는 인체의 CYP 3A4의 대사작용을 억제하며²⁸⁾ Caco-2 세포에서 P-당단백질을 억제한다.²⁹⁾ EGCG 병용 및 장기투여군에서 베라파밀의 혈장농도곡선하면적과 최고혈중농도가 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였는데 이는

Table 1—Pharmacokinetic Parameters of Verapamil after Long-term Administration of EGCG for 3 or 9 Days in Rats

Parameters	Verapamil Control	Verapamil+EGCG (7.5 mg/kg)			Verapamil 3 mg/kg I.V.
		Coad	3 day	9 day	
AUC (ng/mLh)	262±62.6	529±129.2**	480±114.9**	399±85.4**	2092±503
C_{max} (ng/mL)	59.0±14.3	138±32.5**	130±30.6**	98.4±22.2**	-
$t_{1/2}$ (h)	9.3±1.7	10.8±2.3	10.5±2.2	9.4±2.1	6.8±1.6
T_{max} (h)	0.25	0.5	0.5	0.5	-
A.B. (%)	4.2±1.0	8.4±1.9**	7.7±1.8**	6.4±1.4**	-
R.B. (%)	100	202	183	150	-

Mean±S.D. (n=6), ** $p < 0.01$ compared to control.

AUC : area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity; C_{max} : peak concentration; $t_{1/2}$: terminal half-life; T_{max} : time to reach peak concentration; A.B. : absolute bioavailability; R.B. : relative bioavailability.

Kim 등³⁴⁾의 토끼에서 나린진이 CYP 3A4를 억제하여 베라파밀의 AUC와 C_{max} 를 증가시켰다는 보고와 Choi 등³⁵⁾의 토끼에서 β -세틴이 CYP 3A4와 P-당단백질을 억제하여 베라파밀의 생체이용률을 증가시켰다는 보고와 일치하였다. EGCG 장기투여시 병용투여시보다 베라파밀의 AUC, 절대적생체이용률(A.B.)이 감소된 것은 EGCG 장기 투여로 P-당단백질 또는 CYP 3A4에 미치는 영향이 저하(내성유발)되는 것으로 사료된다.

이상의 결과에서 EGCG 병용 및 장기투여시 대조군에 비해 베라파밀의 최고혈장농도 및 AUC가 증가하여 생체이용률이 유의성 있게 증가된 것은 베라파밀이 P-당단백질 및 CYP 3A4의 기질이므로^{23,24)}, EGCG에 의한 소장에서 P-당단백질의 억제와 베라파밀의 대사효소인 CYP 3A4의 억제로 인하여 베라파밀의 흡수증가와 초회통과효과를 감소시켰기 때문인 것으로 사료되었다. 베라파밀과 에피게로카테킨 또는 에피게로카테킨이 함유된 녹차나 음료와 병용시 베라파밀의 용량을 조절하는것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

베라파밀 9 mg/kg을 경구투여한 대조군과 EGCG 7.5 mg/kg을 베라파밀 9 mg/kg과 병용 및 장기투여군의 베라파밀의 생체이용률과 약물동태학적 파라메타의 변화를 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈장중농도곡선하면적(AUC)는 대조군에 비해 EGCG 병용 및 장기투여군에서 유의성($p < 0.01$) 있게 증가하였다. 장기 투여군(9일)에서 AUC는 병용투여군에 비해 유의성($p < 0.05$)있게 감소되었다.
2. 최고혈중농도(C_{max})는 대조군에 비해 EGCG 병용 및 장기투여군에서 유의성($p < 0.01$) 있게 증가하였다.
3. 절대적생체이용률(A.B.)은 대조군에 비해 EGCG 병용 및 장기투여군에서 유의성($p < 0.01$)있게 증가하였다. 장기 투여군(9일)에서 A.B.는 병용투여군에 비해 유의성($p < 0.05$)있게 감소되었다.
4. 상대생체이용률(R.B.)는 대조군에 비해 EGCG 병용 및 장기투여군에서 150-202%로 증가하였다.

참고문헌

- 1) A. Fleckenstein, Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **17**, 149-166 (1977).
- 2) D. M. Krikler and R. A. J. Spurrel, verapamil in the

- treatment of paroxysmal supraventricular tachycardias, *Postgraduate Medicine*, **50**, 447-453 (1974).
- 3) B. A. Gould, S. Mann, H. Kieso, V. Bala Subramanian and E. B. Raftery, The 24-hour ambulatory blood pressure profile with verapamil, *Circulation*, **65**, 22-27 (1982).
 - 4) G. R. J. Lewis, K. D. Morley, B. M. Lewis and P. J. Bones, The treatment of hypertension with verapamil, *N.Z. Medical Journal*, **87**, 351-354 (1978).
 - 5) M. Schomerus, B. Spiegelhaider, B. Stieren and M. Eichelbaum, Physiologic disposition of verapamil in man, *Cardiovascular Research*, **10**, 605-612 (1976).
 - 6) G. Neugebauer, Comparative cardiovascular actions of verapamil and its major metabolites in the anesthetized dog, *Cardiovascular Research*, **12**, 247-254 (1978).
 - 7) M. Eichelbaum, E. G. Remberg, M. Schomerus and H. J. Dengler, The metabolism of D,L(¹⁴C) verapamil in man, *Drug Metabolism and Disposition*, **7**, 145-148 (1979).
 - 8) M. Eichelbaum, G. Mikus and B. Vogelgesang, Pharmacokinetics of (+)-, (-) and (±)-verapamil after intravenous administration, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **17**, 453-458 (1984).
 - 9) B. G. Woodcock, I. Rietbrock, H. Voehringer and N. Rietbrock, Verapamil disposition in liver disease and intensive-care patients: kinetics, clearance, and apparent blood flow relationships, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **29**, 27-34 (1981).
 - 10) M. Eichelbaum, M. Albrecht, K. Kliems, K. Schafe and A. Somogyi, Influence of mesocaval shunt surgery on verapamil kinetics, bioavailability and response, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **10**, 527-529 (1980).
 - 11) J. B. Schwartz, D. R. Abernethy, A. A. Taylor and J. R. Mitchel, An investigation of the cause of accumulation of verapamil during regular dosing in patients, *British J. Clinical Pharmacology*, **19**, 512-516 (1985).
 - 12) S. B. Freedman, D. R. Richmond, J. J. Ashley and D. T. Kelly, Verapamil kinetics in normal subjects and patients with coronary artery spasm., *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **30**, 644-652 (1981).
 - 13) M. Eichelbaum, P. Birkel, E. Grube, U. Gutgemann and A. Somogyi, Effects of verapamil on PR intervals in relation to verapamil plasma levels following single i.v. and oral administration and during chronic treatment, *Klinische Wochenschrift*, **58**, 919-925 (1980).
 - 14) G. Mikus, Die Anwendung eines mit stabilen isotonen markierten Arzneimittels zur simultanen Bestimmung der relativen biologischen Verfügbarkeit einer verapamil retard, *Thesis*, University of Bonn., (1985).
 - 15) J. A. Dominic, D. W. A. Bourne, T. G. Tan, E. B. Kirsten and R. G. McAllister, The pharmacology of verapamil. III. Pharmacokinetics in normal subjects after intravenous drug administration, *J. Cardiovascular Pharmacology*, **3**, 25-38 (1981).
 - 16) R. G. McAllister, Clinical pharmacology of slow channel blocking agents, *Progress in Cardiovascular Diseases*, **25**,

- 83-102 (1982).
- 17) F. X. McGowan, M. J. Reiter, E. L. C. Pritchett and D. G. Shand, Verapamil plasma binding: Relationship to alpha₁ - acid glycoprotein and drug efficacy, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **33**, 485-490 (1983).
 - 18) D. L. Keefe, Y. G. Yee and R. E. Kates, Verapamil protein binding in patients and in normal subjects, *Clin. Pharm. and Therapeutics*, **29**, 21-26 (1981).
 - 19) C. M. Loi, D. E. Rollins, G. E. Dukes and M. A. Peat, Effect of cimetidine on verapamil disposition, *Clin. Pharm. and Therapeutics*, **37**, 654-657 (1985).
 - 20) L. M. Johnson, S. M. Lankford and S. A. Bai, The influence of cimetidine on the pharmacokinetics of the enantiomers of verapamil in the dog during multiple oral dosing, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **18**, 117-123 (1995).
 - 21) P. C. Ho, K. Ghose, D. Saville and S. Wanwimolruk, Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil enantiomers in healthy volunteers, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 693-698 (2000).
 - 22) U. Fuhr, H. Muller-Peltzer, R. Kern and S. Harder, Effect of grapefruit juice and smoking on verapamil concentration steady state, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **58**, 45-53 (2002).
 - 23) R. Sandstrom, A. Karlsson, L. Knutson and H. Lennernas, Jejunal absorption and metabolism of R/S-verapamil in humans, *Pharm. Res.*, **15**, 856-862 (1998).
 - 24) V. J. Wacher, C. Y. Wu and L. Z. Benet, Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome p450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy, *Mol. Carcinog.*, **13**, 129-134 (1995).
 - 25) D. C. Chu and L. R. Juneja, Chemistry and Applications of Green Tea, in: T. Yamamoto, L.R. Juneja, D.C. Chu and M. Kim, (Eds.), CRC Press, New York, pp. 1322 (1997).
 - 26) J. V. Higdon and B. Frei, Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **43**, 89-143 (2003).
 - 27) Y. Kuroda and Y. Hara, Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols, *Mutat. Res.*, **436**, 69-97 (1999).
 - 28) S. Muto, K. Fujita, Y. Yamazaki and T. Kamataki, Inhibition by green tea catechins of metabolic activation of procarcinogens by human cytochrome P450, *Mutat. Res.*, **479**, 197-206 (2001).
 - 29) J. Jodoin, M. Demeule and R. Beliveau, Inhibition of the multidrug resistance P-glycoprotein activity by green tea polyphenols, *Biochim. Biophys. Acta*, **1542**, 149-159 (2002).
 - 30) J. Hong, J. D. Lambert, S. H. Lee, P. J. Sinko and C. S. Yang, Involvement of multidrug resistance-associated proteins in regulating cellular levels of (-)-epigallocatechin-3-gallate and its methyl metabolites, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **310**, 222-227 (2003).
 - 31) S. Kitagawa, T. Nabekura and S. Kamiyama, Inhibition of P-glycoprotein function by tea catechins in KB-C2 cells, *J. Pharm. Pharmacol.*, **56**, 1001-1005 (2004).
 - 32) 식품의약품안전청, 국립독성연구소, 생물학적동등성시험 표준지침. 식품의약품안전청, pp. 142-146 (2003).
 - 33) M. L. Rocci and W. J. Jusko, LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis, *Computer Programs in Biomedicine*, **16**, 203-209 (1983).
 - 34) H. J. Kim and J. S. Choi, Effects of naringin on the pharmacokinetics of verapamil and one of its metabolites, norverapamil, in rabbits, *Biopharm. Drug Dispos.*, **26**, 295-300 (2005).
 - 35) J. S. Choi and H. K. Han, The effect of quercetin on the pharmacokinetics of verapamil and its major metabolite, norverapamil, in rabbits. *J. Pharm. Pharmacol.*, **56**, 1537-1542 (2004).