

프라본과 파크리탁셀과의 약물상호작용

최준식[#] · 이진환

조선대학교 약학대학

(Received February 19, 2002; Revised March 18, 2002)

Drug Interaction between Flavone and Paclitaxel in Rats

Jun Shik Choi[#] and Jin Hwan Lee

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

Abstract — The purpose of this study was to investigate the effect of flavone (20 mg/kg) on the pharmacokinetic parameters and the bioavailability of paclitaxel (40 mg/kg) orally coadministered in rats. The plasma concentration of paclitaxel in combination with flavone was increased significantly (coadministration $p < 0.05$, pretreatment $p < 0.01$) compared to that of control. Area under the plasma concentration-time curve (AUC) of paclitaxel with flavone was significantly (coadministration $p < 0.05$, pretreatment $p < 0.01$) higher than that of control. Peak concentration (C_{max}) of paclitaxel with flavone were significantly increased (coadministration $p < 0.05$, pretreatment $p < 0.01$) compared to that of control. Time to peak concentration (T_{max}) of paclitaxel with flavone decreased significantly ($p < 0.05$) than that of control. The total body clearance (CL_t) and elimination rate constant (β) of paclitaxel with flavone were significantly reduced ($p < 0.05$) compared to those of control. Half-life ($t_{1/2}$) of paclitaxel with flavone was significantly prolonged ($p < 0.05$) compared to that of control. Based on these results, it might be concluded that flavone may enhance bioavailability of paclitaxel through the inhibition of cytochrome P450 and P-glycoprotein, which are engaged in paclitaxel absorption and metabolism in liver and gastrointestinal mucosa, respectively.

Keywords □ Paclitaxel, pharmacokinetics, flavone, drug interaction, P-glycoprotein

파크리탁셀은 물에 난용성이며 또한 p-glycoprotein(P-gp)에 의해서 경구투여시 위장관에서 흡수가 억제되어 생체 이용률이 매우 낮아 경구투여가 거의 불가능하다.¹⁾ P-gp은 세포막 투과에 관여하는 단백질로 이 단백질의 기능은 ATP 의존성 약물의 유입을 막아 multidrug resistance에 관여한다고 보고되어 있다. P-gp은 정상적인 secretory endothelium에 존재하며 담낭내막, 신장 세뇨관, 장관강막, 태반, 고환 등 혈관내 분비성 세포에 널리 분포되어 있다.²⁾ 이 단백질은 악성종양의 세포막에도 존재하며 efflux pump로서 많은 화학치료약물(chemotherapeutic agents)의 세포내 유입과 소장내 투과를 억제한다. 즉 doxorubicin, vincristine, vinblastine, paclitaxel, colchicine, actinomycin D, mitomycin C 등의 약물이 있다.³⁾

파크리탁셀은 간에서 cytochrome P450에 의해서 주로 phase I인 monooxygenase 효소에 의해서 대사되어 대사체로는 6 α -3-

p-dihydroxypaclitaxel, 3-p-hydroxypaclitaxel, 6 α -hydroxypaclitaxel 등의 대사체가 생성되며, 그 중 주요 대사체는 6 α -hydroxypaclitaxel이다.⁴⁻⁷⁾

파크리탁셀을 경구투여 후 낮은 생체 이용률은 약물의 흡수와 정에서 소장에 존재하는 P-gp이 관여하며 또한 간을 포함한 생체내에서 cytochrome P450(CYP3A, CYP2C)의 효소에 의한 대사 때문으로 사료된다. cyclosporin, verapamil, tamoxifen, quinidine, phenothiazine 등은 p-gp을 억제하는 물질로 알려져 있으며⁸⁻¹⁰⁾ orphenadrine, erythromycin, testosterone, 그리고 flavonoid류인 quercetin, naringenin, kaempferol 등도 CYP3A-dependant monooxygenase를 억제하며 6 α ,3-p-hydroxypaclitaxel의 형성을 감소한다고 보고하였다.^{4,11,12)}

Flavonoid는 P-glycoprotein의 cytosolic domain과 ATP binding site에 작용하는 새로운 chemosensitizer로 보고되었다.¹³⁾ 연구에 의하면 flavonoid인 sinensetin의 chemosensitizing작용이 verapamil, cyclosporinA 등과 같으며 vincristine을 병용시 MDR을 완전히 제거하는 약물농도에서 sinensetin의 독성은 매우 경하다. flavonoid derivatives인 pentamethylquercetin, pentaallyl-

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-230-6365 (팩스) 062-222-5414
(E-mail) jsachoi@chosun.ac.kr

quercetin, pentaethylmorin, vincristine은 P-glycoprotein을 억제하는 능력은 cyclosporin A, verapamil과 비교하여 매우 강력하다고 보고하였다.¹⁴⁾ Quercetin과 3,4,7-trimethoxyquercetin이 P-glycoprotein의 작용을 억제한다고 보고되었다.¹⁵⁾

Flavonoids는 각종 CYP enzymes의 substrates 혹은 inhibitors로서 작용한다고 보고되었다. Hesperetin와 homoeriodictyol은 CYP1A1과 CYP1B1을 선택적으로 억제 한다.¹⁶⁾ Naringin은 CYP 3A4의 inhibitor로서 rats에게 quinine을 경구투여시 생체이용률이 증가한다.¹⁷⁾

Flavonoids는 polyphenolic compounds로서 모든 식물원인 음식물에 존재하고 있다. Flavonoids인 flavone, flavonol, flavanone, isoflavone 등은 암세포의 증식을 억제하는 작용(antiproliferative effects)을 갖고 있다고 보고되어 있다.¹⁸⁾ Flavonoids인 chalcone, flavonone, quercetin, kaempferol 등은 세포 성장중인 S상에서 G₂상까지 차단작용을 나타낸다고 보고되었다.¹⁹⁾

Quercetin(3,3,4,5,7-pentahydroxyflavone)은 가장 큰 flavonoid계 속하므로 다수 식물과 식물원인 음식물에 존재하고 있다. Quercetin은 glycosides(sugar derivative)식으로 많이 존재하고 있으며 음식물 중 주요한 bioflavonoid이다.^{20,21)} 이는 phenolic compounds로서 free radical류와 반응하여 과산화활성이 상대적으로 약한 phenoxy radicals를 생성하며 항산화작용을 가지고 있다. *In vitro* 실험결과를 보면 quercetin은 방광, 유방, 대장, 위, 경관, 백혈병, 폐, 흑색종양, 난소암 등 많은 악성종양세포의 성장을 억제한다고 보고하였다.^{22,23)} Quercetin은 정상인의 fibroblast cells에는 작용이 매우 약하다. 이상 결과에서 quercetin이 종양세포의 성장에 선택적으로 작용한다고 보고되었다.²⁴⁾

Quercetin은 P-glycoprotein pump efflux에 대하여 억제작용이 있다고 보고되었다. 예컨대 *in vitro* 실험에서 quercetin은 인체의 MCF-7 ADR-resistant로서 Adriamycin의 유방암 세포에 대한 항암작용을 증가한다고 보고되었고,²⁵⁾ rhodamine-123에 대해 P-glycoprotein의 efflux 작용을 억제하며 rhodamine-123 간 세포의 내에 유입하는 작용을 억제한다고 보고되었다.²⁶⁾ 약물대사면에서 cytochrome P450을 억제하는 작용이 있으며 특히 파크리타셀의 6 α -hydroxytaxel 등을 생성하는 CYP3A와 Cytochrome P2C8을 억제하는 작용이 있다고 보고되었다.^{27,28)} 이상의 사실을 종합하면 quercetin이 파크리타셀을 병용 경구투여시 후자의 장관감각에서의 흡수를 촉진하며 대사를 억제하여 파크리타셀의 항암작용을 증가시킬 것으로 예측되었다. 그러나 flavonoid류와 파크리타셀의 병용 경구투여시 생체이용효율에 미치는 연구는 거의 없다.

그러므로 저자는 독성이 거의 없으며 항암작용이 있는 flavonoid는 P-glycoprotein과 Cytochrome P450의 inhibitor로서 항암제와 병용가능성이 높으므로 항암제인 파크리타셀과 병용시 파크

리타셀의 약물동태학적 변화와 생체이용률에 영향을 주리라고 사료되어, rats에서 flavonoid류인 프라본과 파크리타셀을 경구 병용 투여시 약물동태학적 파라미터와 생체 이용률에 미치는 영향을 연구검토하고자 하였다.

실험방법

시료, 시약 및 기기

파크리타셀은 삼양사의 Taxol[®]주(파크리타셀)를, 프라본은Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)사, 생리식염수는 중의제약 회사의 것을 사용하였으며, acetonitrile, methanol, ether, tert-Butylmethyl ether는 Merck사의 HPLC 등급을, 내부표준물질로 사용한 butylparaben(butyparaoxybenzoic acid)은 Sigma Aldrich사, phosphoric acid는 Junshei사 것을 0.22 μ m filter는 Watman사 것을 사용하였다.

기기로는 Waters 사의 HPLC 1515 series를, centrifugal evaporator는 Rikakikai Co., LTD(Tokyo, Japan)사, mechanical stirrer은 Scientific Industries, INC.(Bohemia, N.Y., USA)사, centrifuge는 Hanil Science Industrial Co., Ltd.(Inchun, Korea)사, microcentrifuge는 National Labnet(USA)사, refrigerated bath circulator와 rotamix는 Seoulin Bioscience(Seoul, Korea)사 것을 사용하였다.

실험 동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 300 g 전후의 Sprague-Dawley 계 웅성 쥐(일출과학, 한국)를 물과 사료를 자유로이 공급하였다. Ether로 마취한 후 고정대에 고정시킨 다음 25% 우레탄 4 ml/kg을 피하주사하여 마취를 지속하였다. 대조군에게 파크리타셀 40 mg/kg을 경구투여하고, 병용투여군에게 파크리타셀 40 mg/kg과 프라본 20 mg/kg을 경구투여하였으며 전처리군에서는 먼저 3일 동안 프라본(20 mg/kg, bid)을 경구투여한 후 파크리타셀과 병용투여하였다. 정맥투여는 대퇴정맥에 폴리에틸렌 관을 통해서 1.5 mg/kg을 투여하였다. 쥐 대퇴동맥에서 폴리에틸렌 관을 삽입한후 시간에서 24시간까지 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린(75 U/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량만큼의 생리식염수를 보충해 주었다.

경구투여 및 혈액 채취

파크리타셀 40 mg/kg에 tween80을 혼합하여 유제로 조제하였으며, 파크리타셀 40 mg/kg에 프라본(20 mg/kg)을 각각 혼합하여 유제로 경구 투여하였다. 정맥투여는 주사제 1.5 mg/kg을 생리식염수 0.3 ml 희석하여 대퇴정맥에 30초 동안 투여하였다. 혈액은 투여후 0, 0.25 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24시간에 0.5 ml를 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장을 취해 분석

시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

파크리탁셀 혈장농도 분석

혈장중 파크리탁셀 농도는 Catalin *et al.*과 Mase *et al.*^{29,30}의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.25 ml에 내부표준물질로 사용한 butylparaben(butylparaoxybenzoic acid)(2 µg/ml)을 100 µl 씩 넣고 Vortex로 1분간 혼합시킨다. tert-butylmethyl ether 5 ml를 가해 20 min간 추출하고 3000 rpm에서 10 min간 원심분리한다. 유기용매층 4 ml를 취해 30°C Centrifugal evaporator에서 증발시킨다. 증발시킨 후 이동상 300 µl를 취해 Vortex를 1 min 한 후 5 min간 원심분리한 다음 0.22 µm filter paper로 여과한 후 100 µl을 HPLC에 주입한다.

HPLC 조건 및 혈장크로마토그램

HPLC system은 Waters 사의 1515 pump와 717 plus auto-sampler와 2487 Dual λ absorbance Detector를 사용하였으며, 파장 227 nm에서 상온에서 분리하였다. 컬럼은 Symmetry® C18 5 µm, 4.6*150 mm를 사용하였다. 이동상의 조성은 ACN : MeOH : 0.05 mM Phosphoric acid = 45 : 10 : 45 v/v/v이었다. 유속은 1.2 ml/min 이었고, AUFS는 0.01로 하였다. 혈장크로마토그램에서 내부표준물질인 butylparaben은 4.5 min, 파크리탁셀은 7.7 min 정도에서 분리되어 나왔다.

혈중 검량곡선은 파크리탁셀 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2 µg/ml 해당량을 쥐에서 채취한 혈장 0.25 ml에 넣은 후 내부표준물질(butylparaben) 2 µg/ml을 100 µl를 가한 후 Vortex로 1 min간 혼합한 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하였다.

이렇게 작성한 검량곡선은 혈액에서 $y = 100R - 0.207$ ($r = 0.9973$)로 나타내었다.

파크리탁셀 약물동태학 분석

파크리탁셀의 약물동태학 파라메타는 2-컴파트먼트 모델을 적용하였으며, 분석은 MULTI program³¹을 이용한 simplex method로 fitting하여 AIC(Akaike's information criterion)값이 낮을 때의 파라메타값을 출력하였다. 파크리탁셀의 약물동태학 파라메타를 다음 식으로 구하였다.

소실반감기는 $t_{1/2} = 0.693/\beta$ 식에 의해서, 생체이용률은 $AB(\%) = AUC\ oral/AUC\ iv \times iv\ Dose/oral\ Dose \times 100$ 식으로부터 산출하였다. 경구투여 대조군에 대한 병용투여군 AUC 백분률은 $AR(\%) = AUC\ combine/AUC\ oral \times 100$ 식으로부터 산출하였다.

AUC : trapezoidal rule을 적용하였으며, C_{max} 와 T_{max} 는 혈장 농도 실험값으로부터 산출하였다. 나머지 파라메타는 multi pharmacokinetic program으로부터 구하였다.

$t_{1/2}$: half-life (hr)

β : elimination rate constant (hr⁻¹)

CLt : total body clearance (L/hr)

D : dose (mg/kg)

AUC : area under the plasma concentration-time curve (ng/ml · hr)

Vd : volume of distribution (L/kg)

AB (%) : absolute bioavailability from iv.

AR (%) : AUC rate to oral control

통계 처리

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 Unpaired Student's T-test를 적용하여 대조군과 비교해 $p < 0.05$, $p < 0.01$ 일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 처리하였다.

실험 결과 및 고찰

파크리탁셀의 혈장농도

쥐에서 파크리탁셀을 단독 경구투여와 프라본과 병용 경구투여 한 후 얻은 평균 혈장농도는 Fig. 1과 같으며, 각각 약물동태학 파라메타는 Table I과 같았다. 혈장농도 추이는 2-exponential decay를 나타내고 있으며 대조군에 비해서 프라본과 병용투여시 파크리탁셀의 혈장농도는 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였으며, 프라본을 3일간 전처리투여 후 병용투여군에서는 파크리탁셀의 혈장농도는 병용투여군에서 보다 유의성($p < 0.01$) 있게 더 증가하였다.

파크리탁셀의 약물동태학적 파라메타

파크리탁셀(40 mg/kg)을 프라본(20 mg/kg)과 병용경구투여한

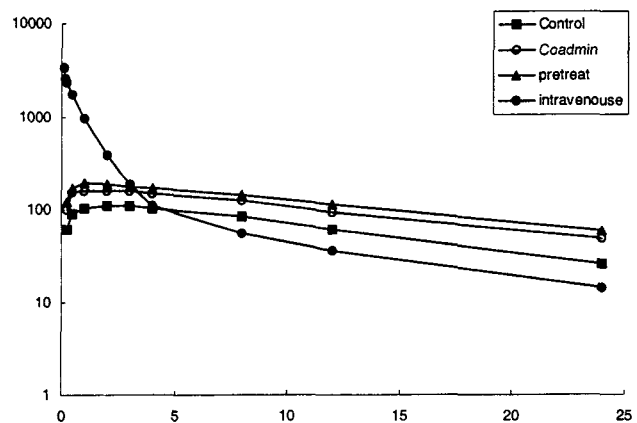


Fig. 1 - Mean plasma concentration-time curves of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (50 mg/kg) coadministered with flavone (coadministration, pretreatment) and after intravenous administration of paclitaxel (1.5 mg/kg) in rats.

Table I - Mean (\pm S.D.) Pharmacokinetic parameters of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (40 mg/kg) with flavone in rats

Parameters	Paclitaxel control	Flavone		Intravenous
		coadmin.	pretreat.	
Ka (hr^{-1})	2.82 \pm 0.76	3.62 \pm 0.71*	3.81 \pm 0.95*	
β (hr^{-1})	0.075 \pm 0.02	0.054 \pm 0.014*	0.052 \pm 0.013**	0.086 \pm 0.023
CLt (ml/min)	0.182 \pm 0.046	0.015 \pm 0.003*	0.011 \pm 0.002**	0.001 \pm 0.001
Vdss (L/kg)	0.283 \pm 0.074	0.273 \pm 0.052	0.218 \pm 0.046*	0.003 \pm 0.001
t _{1/2} (hr)	9.31 \pm 2.421	12.72 \pm 3.336*	13.19 \pm 3.61**	8.05 \pm 2.093
C _{max} (ng/ml)	112 \pm 29.12	148 \pm 41.86*	190 \pm 49.66**	
T _{max} (hr)	2 \pm 0.52	1.2 \pm 0.34*	1.2 \pm 0.32*	
AUC (ng/ml · hr)	1940 \pm 504	2979 \pm 8448*	3927 \pm 1020**	4020 \pm 1045
AB (%)	2.41	3.71	4.88	100
AR (%)	0	54	102	

Mean \pm S.D. (n = 5), *p<0.05, **p<0.01 compared to control; Ka, absorption rate constant. β , elimination rate constant; CLt, total body clearance; Vdss, volume of distribution at steady state. t_{1/2}, half-life, AB (%) : absolute bioavailability compared from iv; C_{max}, peak concentration; T_{max}, time to reach peak concentration; AUC₀₋₂₄, area under the plasma concentration-time curve from 0 h to 24 h; AR (%), AUC Rate compared to that of control.

쥐와 전처리(20 mg/kg, 3일)한 쥐에서 파크리탁셀의 혈장농도를 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 분석한 약물동태학 파라메타는 Table I과 같다. 정맥투여와 경구투여하여 약물동태 파라메타와 생체이용율을 비교하였다.

혈장농도곡선하면적(AUC)은 대조군 1940 \pm 504 ng/ml · hr에 비해 프라본을 병용경구투여한 쥐에서 2979 \pm 844 ng/ml · hr(병용군), 3927 \pm 1020 ng/ml · hr(전처리군)으로 유의성(병용군 p<0.05, 전처리군 p<0.01) 있게 높아 졌고, 흡수속도정수(Ka)는 대조군 2.82 \pm 0.76 hr⁻¹에 비해 프라본을 병용 경구투여한 쥐에서 3.62 \pm 0.612 hr⁻¹(병용군), 3.81 \pm 0.95 hr⁻¹(전처리군)으로 유의성 있게(p<0.05) 증가 되었다. 최고혈장농도(Cmax)는 대조군 112 \pm 29.12 ng/ml에 비해 프라본을 병용 경구투여한 쥐에서는 148 \pm 41.86 ng/ml(병용군), 190 \pm 49.66 ng/mg(전처리군)으로 유의성(병용군 p<0.05, 전처리군 p<0.01) 있게 증가되었다.

최고 혈중 농도 도달시간(Tmax)은 대조군 2 \pm 0.52 hr에 비해 프라본과 병용투여군 1.2 \pm 0.34 hr, 전처리 투여군 1.2 \pm 0.32 hr로 유의성(p<0.05) 있게 증가되었다.

분포용적(Vd)은 프라본을 병용 경구투여한 쥐에서 대조군 0.283 \pm 0.074 L/kg에 비해 0.273 \pm 0.052 L/kg(병용군), 0.218 \pm 0.046 L/kg(전처리군)으로 전처리군에서 유의성(p<0.05) 있게 감소되었으나 병용투여군에서는 유의성은 없었다. 소실속도정수(β)는 대조군 0.075 \pm 0.02 hr⁻¹에 비해 프라본을 병용경구투여한 쥐에서 0.054 \pm 0.014 hr⁻¹(병용군), 0.052 \pm 0.013 hr⁻¹(전처리군)으로 유의성(병용군 p<0.05, 전처리군 p<0.01) 있게 감소되었다. 전신 클리어런스(CLt)는 프라본을 병용경구투여한 쥐에서 대조군 0.182 \pm 0.046 ml/min에 비해서 0.015 \pm 0.003 ml/min(병용군), 0.011 \pm 0.002 ml/min(전처리군)으로 유의성(병용군 p<0.05, 전처리군 p<0.01) 있게 감소되었다. 생물학적반감기(t_{1/2})는 대조군 9.31 \pm 2.241 hr에 비해 프라본을 병용경구투여한 쥐에서 12.72 \pm 3.336 hr(병용군), 13.19 \pm 3.361 hr(전처리군)으로 유의성(병용군 p<0.05,

전처리군 p<0.01) 있게 연장되었다.

파크리탁셀의 절대적 생체이용율(AB)은 경구투여에서는 2.41% 이고 프라본 병용투여군에서는 3.71%이며, 프라본 전처리 군에서는 4.88%이었다. 경구투여시 대조군의 파크리탁셀 AUC에 대한 프라본 병용군 및 프라본 전처리군의 파크리탁셀 AUC에 대한 백분율(AR)은 54%, 102%로 각각 유의성 있게 증가되었다.

대조군에 비해 프라본을 병용투여한 흰쥐에서 혈장농도 증가, 혈장농도곡선하면적 증가, 최고혈장농도증가, 최고혈장농도 도달 시간 단축 등이 유의성 있는 차이가 있었다.

이런 결과는 flavonoid류는 일반적으로 P-glycoprotein의 cytosolic domain과 ATP binding site에 작용하는 새로운 chemosensitizer로의 보고,¹³⁾ flavonoid derivatives인 pentamethylquercetin, pentaallylquercetin 등은 P-glycoprotein을 억제하는 능력은 cyclosporin A, verapamil과 비교하여 매우 강력하다^{14,15)}는 보고와 비슷하였다. 즉 프라본이 파크리탁셀의 흡수 억제에 관여하는 P-glycoprotein efflux를 저해하기 때문이라고 사료된다.

프라본과 파크리탁셀을 병용투여시 파크리탁셀의 소실속도정수의 감소, 소실반감기의 연장 그리고 전신클리어런스 등이 유의성 있는 차이를 보여주었다.

이는 약물대사면에서 cytochrome P450을 억제하는 작용이 있으며 특히 파크리탁셀의 6 α -hydroxytaxel 등을 생성하는 CYP3A와 Cytochrome P2C8을 억제하는 작용이 있다는 보고,^{27,28)} 그리고 flavonoids는 각종 CYP enzymes의 substrates 혹은 inhibitors로서 작용한다고 보고 즉 Naringin은 CYP 3A4의 inhibitor로서 rats에게 quinine을 경구투여시 생체이용율을 증가¹⁷⁾ 등의 연구 결과와 비슷하였다. 즉 프라본은 파크리탁셀을 대사하는 CYP3A와 CYP2C를 억제하여 약물대사를 지연시키기 때문으로 사료된다.

흡수속도정수(Ka), 최고혈장농도, 최고혈장농도 도달시간 단축

등은 프라본과 병용 경구투여한 흰쥐에서 대조군에 비해서 증가하였다. 이런 결과는 quercetin은 P-glycoprotein pump efflux에 대하여 억제작용이 있다고 보고²⁵⁾하여 이미 알려져있는 P-gp을 억제하여 adriamycin과 파크리탁셀의 생체이용률을 증가하는 작용이 있는 quercetin과 비교하면 프라본은 P-gp을 억제하는 작용과 Cytochrome P-450 억제작용은 quercetin에서 보다 적은 결과를 초래하였다. 일반적으로 파크리탁셀의 약물동태 파라미터 및 생체이용률은 프라본 병용투여군보다 전처리군에서 더 영향을 많이 받았다. 그러나 프라본과 파크리탁셀의 병용투여로는 파크리탁셀 경구투여설계에는 약간의 어려움이 있을 것으로 사료된다.

결 론

파크리탁셀의 경구투여시 생체이용률을 증가시키기 위해서, 프라본과 파크리탁셀의 병용경구투여를 흰쥐에서 시도하였다. 프라본이 파크리탁셀의 생체이용률과 약물동태 파라미터에 미치는 결과는 다음과 같다.

1. 대조군에 비해 프라본을 병용 경구투여한 쥐에서 파크리탁셀 혈장농도 및 흡수속도 정수는 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다.
2. 대조군에 비해 프라본을 병용 경구투여한 쥐에서 최고혈장농도 도달시간은 유의성($p < 0.05$) 있게 단축되었다.
3. 혈장농도곡선하면적(AUC)은 대조군에 비해서 프라본을 병용투여시 유의성(병용군 $p < 0.05$, 전처리군 $p < 0.01$) 있게 증가되었다.
4. 최고혈중농도(C_{max})는 대조군에 비해서 프라본을 병용 경구투여시 유의성(병용군 $p < 0.05$, 전처리군 $p < 0.01$) 있게 증가되었다.
5. 분포용적(V_d)은 대조군에 비해서 프라본을 전처리군에서만 유의성($p < 0.05$) 있게 감소되었다.
6. 전신클리어런스(CL_t)는 대조군에 비해서 프라본을 병용 경구투여시 유의성(병용군 $p < 0.05$, 전처리군 $p < .001$) 있게 감소되었다.
7. 소실속도정수(β)는 대조군에 비해 프라본을 병용 경구투여시 유의성($p < 0.05$) 있게 감소되었다.
8. 생물학적반감기($t_{1/2}$)는 대조군에 비해서 프라본을 병용 경구투여시 각각 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다.
9. 파크리탁셀의 약물동태 파라미터 및 생체이용률은 프라본 병용투여군보다 전처리군에서 더 영향을 받았다.

문 헌

- 1) Mathew, A. E., Mejillano, M. R., Nath, J. P., Himes, R. H. and Stella, V. J. : Synthesis and evaluation of some water-soluble prodrugs and derivatives of taxol with antitumor activity. *J. Med. Chem.* **35**(1), 145 (1992).
- 2) Chaudhary, P. M. and Robinson, I. B. : Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell* **66**, 85 (1991).
- 3) Endicott, J. A. and Ling, V. : The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Annu. Rev. Biochem.* **58**, 137 (1989).
- 4) Rahman, A., Korzekwa, K. R., Grogan, J., Gonzalez, F. J. and Harris, J. W. : Selective biotransformation of taxol to 6 α -hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res.* **54**, 5543 (1994).
- 5) Sonnichsen, D. S., Liu, Q., Schuetz, E. G., Schuetz, J. D., Pappo, A. and Relling, M. V. : Variability in human cytochrome P450 paclitaxel metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **275**, 566 (1995).
- 6) Walle, T. : Short communication; Taxol metabolism in rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* **46**(9), 1661 (1993).
- 7) Sonnichsen, D. S. and Relling, M. V. : Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel. *Clin. Pharmacokinet.* **27**(4), 256 (1994).
- 8) Fisher, G. A. and Sikic, B. I. : Clinical studies with modulators of multidrug resistance. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **9**(2), 363 (1995).
- 9) Hofsl, E. and Meyer, J. N. : Reversal of multidrug resistance by lipophilic drugs. *Cancer Res.* **50**, 3997 (1990).
- 10) Bain, L. J., McLanchlan, J. B. and LeBanc, G. A. : Structure-activity relationship for xenobiotic transport substrates and inhibitory ligands of p-glycoprotein. *Environmental Health Perspectives* **105**(8), 812 (1997).
- 11) Cresteil, T., Monsarrat, B., Alvinerid, P., Treluyer, J. M., Vieira, I. and Wright, M. : Taxol metabolism by human liver microsomes : identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation. *Cancer Res.* **54**, 386 (1994).
- 12) Harris, J. W., Rahman, A., Kim, B. R., Guengerich, F. P. and Collins, J. M. : Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices : participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res.* **54**, 4026 (1994).
- 13) Conseil, G., Baubichon-cortary, H., Dayan, G., Jault, J. M., Barron, D. and di Pietro, A. : Flavonoids : a class of modulators with bifunctional interactions at vicinal ATP-and steroid binding sites on mouse P-glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 9831 (1998).
- 14) Ikegawa, T., Ohtani, H., Koyabu, N., Juichi, M., Iwase, Y., Ito, C., Furukawa, H., Naito, M., Tsuruo, T. and Sawada, Y. : Inhibition of P-glycoprotein by flavonoid derivatives in adriamycin-resistant human myelogenous leukemia (K562/ADM) cells. *Cancer Lett.* **177**(1), 89 (2002).
- 15) Soambia, G., Ranalletti, F. O., Panici, P. B., Vincenzo, De R., Bonanno, G., Frrandina, G., Piantelli, M., Bussa, S., Rumi, C.,

- Ciantriglia, M. *et al.* : 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**(5), 448 (1995).
- 16) Doostdar, H., Burke, M. D. and Mayer, R. T. : Bioflavonoids : selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1. *Toxicology* **144**, 31 (2000).
- 17) Zhang, H., Wong, C. W., Coville, P. G. and Wanwimolruk, S. : Effect of the grapefruit flavonoid naringen on pharmacokinetics of quinine in rats. *Drug Metabol Drug Interact* **17**(1-4), 51 (2000).
- 18) Kutz, B. S., Wellzel, U. and Daniel, H. : Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines. *Eur. J. Nutr.* **38**(3), 133 (1999).
- 19) Koide, T., Kamei, H., Hashimoto, Y., Kojima, T., Terabe, K. and Umeda, T. : Influence of flavonoids on cell cycle phase as analyzed by flowcytometry. *Cancer Biother Radiopharm.* **12**(2), 111 (1997).
- 20) Cody, V. ed. : Plant flavonoids in biology and medicine. *Prog Clin Biol Res.* 213 (1986).
- 21) Cody, V. ed. : Plant flavonoids in biology and medicine, part II. *Prog Clin Biol Res.* 280 (1988)
- 22) Iarocca, L. M., Giustacchini, M., Maggiano, N., *et al.* : Growth-inhibitory effect of quercetin and presence of type II estrogen binding sites in primary human transitional cell carcinomas. *J Urol.* **152**, 1029 (1994).
- 23) Scambia, G., Ranelletti, F. O., Benedetti Panici, P., *et al.* : Inhibitory effect of quercetin on OVCA 433 cells and presence of type II estrogen binding sites in primary ovarian tumours and cultured cells. *Br J Cancer* **62**, 942 (1990).
- 24) Castillo, M. H., Perkins, E., Campbell, J. H., *et al.* : The effects of the bioflavonoid quercetin on squamous cell carcinoma of head and neck origin. *Am J Surg.* **158**, 351 (1989).
- 25) Soambia, G., Ranelletti, F. O., Panici, P. B., Vincenzo, De R., Bonanno, G., Frrandina, G., Piantelli, M., Bussa, S., Rumi, C., Ciantriglia, M., *et al.* : 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**(5), 448 (1995).
- 26) Choi, C. H., Romiti, N., Cervelli, F. and Tongiani, R. : Effect of flavonols on P-glycoprotein activity in cultured rat hepatocytes. *Life Sciences* **57**(19), 1741 (1995).
- 27) Kumar, G. N., Walle, U. K. and Walle, T. : Cytochrome P450 3A-mediated human liver microsomal taxol 6 α -hydroxylation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268**(3), 1160 (1994).
- 28) Rahman, A., Korzekwa, K. R., Grogan, J., Gonzalez, F. J. and Harris, J. W. : Selective biotransformation of taxol to 6 α -hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res.* **54**(21), 5543 (1994).
- 29) Manrin, N., Catalin, J., Blachon, M. F. and Durand, A. : Assay of paclitaxel (Taxol) in plasma and urine by High Performance Liquid Chromatography. *J. Chromato B.* **709**, 281 (1998).
- 30) Mase, H., Hiraoka, M. and Suzuki, F. : Determination of new anticancer drug, paclitaxel, in biological fluids by high performance liquid chromatography. *Yakugaku. Zasshi.* **114**(5), 351 (1994).
- 31) Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T. and Uno, T. : A pharmacokinetics analysis program for microcomputer. *J. Pharm. Dyn.* **4**, 79 (1981).