

테트라메톡시프라본이 파크리탁셀의 약물동태에 미치는 영향

나중학 · 백채선 · 최준식*

조선대학교 약학대학

(Received July 7, 2004; Rev.sed August 3, 2004)

The Effect of Tetramethoxyflavone on the Pharmacokinetics of Paclitaxel in Rats

Chong Hak Na, Chae Sun Baek and Jun Shik Choi*

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

Abstract — The pharmacokinetics of orally administered paclitaxel (50 mg/kg) was studied in six rabbits after 1hr pretreatment (2.0 mg/kg and 10 mg/kg) of tetramethoxyflavone or coadministration of (2.0 mg/kg, 10 mg/kg and 20 mg/kg) tetramethoxyflavone. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and plasma concentration of paclitaxel coadministered with tetramethoxyflavone (10 mg/kg) were increased significantly ($p < 0.05$) compared with control. However, coadministration of tetramethoxyflavone (2 and 20 mg/kg) showed no significant effect on the pharmacokinetic parameters of paclitaxel. Pretreatment with tetramethoxyflavone significantly ($p < 0.05$) increased the plasma concentration of paclitaxel. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and the peak concentration (C_{max}) of paclitaxel pretreated with tetramethoxyflavone were increased significantly ($p < 0.01$, $p < 0.05$) compared with control. The terminal half-life of paclitaxel pretreated with tetramethoxyflavone (2 mg/kg and 10 mg/kg) was significantly ($p < 0.05$) prolonged compared with control. Pretreatment with tetramethoxyflavone (2.0 mg/kg, 10 mg/kg) significantly ($p < 0.01$, $p < 0.05$) increased the absolute bioavailability of paclitaxel compared with the control (154~179%). On the basis of the results, it might be considered that tetramethoxyflavone may inhibit cytochrome P450 or P-glycoprotein efflux pump which are engaged in paclitaxel metabolism, result in increased AUC and $t_{1/2}$ of paclitaxel. However, further study should be conducted to clarify the roles of cytochrome P450 and P-glycoprotein on paclitaxel bioavailability with/or without tetramethoxyflavone.

Keywords □ paclitaxel, pharmacokinetics, tetramethoxyflavone, coadministration, pretreatment.

파크리탁셀(Paclitaxel)은 *Taxus brevifolin*의 수피에서 분리해 낸 물질로서 악성종양을 억제하는 항암 작용을 가지고 있는 물질로서 난소암, 유방암, 백혈병, 흑색증, 전립선암 등에 효과가 있으며, 그 중에서도 특히 유방암에 효과가 좋다고 보고되어 있다.¹⁻¹⁰ 파크리탁셀은 물에 난용성 물질로써 경구투여가 어려우며,¹¹ iv제제로 Cremophor ELTM(polyethoxylated castor oil derivatives)과 무수알콜(USP)의 1 : 1(v/v) 비율인 혼합 제제가 시판되고 있으며 5% dextrose나 생리식염수로 희석하여 투여되고 있다.¹² 파크리탁셀은 간에서 cytochrome-P450에 의해 대사되며, 그 중 주요 대사체는 6 α -hydroxypaclitaxel 이다.¹³⁻¹⁷ P-glycoprotein은 세포막 투과에 관여하는 efflux pump 단백질로써 ATP 의존성의 약물 유출을 증가시켜 파크리탁셀을 포함하는 많

은 화학요법제(chemotherapeutic agents)의 multidrug resistance에 관여하며 소장막에서 CYP 3A4와 함께 많은 약물들의 경구 투여시생체이용률을 감소한다고 보고하였다.¹⁸ 이상에서와 같이 파크리탁셀의 경구투여시 낮은 생체이용률은 약물의 흡수과정에서 소장내 존재하는 P-glycoprotein의 관여와 소장을 포함한 대사기관에서의 cytochrome p450(CYP3A) 효소에 의한 대사가 주 원인이라고 보고되어 있다. Flavonoids인 flavone, flavonol, flavanone, isoflavone, chalcone, quercetin, kaempferol 등은 항암작용을 갖고 있으며 P-gp의 cytosolic domain과 ATP binding site에 작용한다고 보고하였다.^{19,21} 연구에 의하면 quercetin과 naringin은 P-glycoprotein efflux pump에 대하여 억제작용이 있다고 보고되었으며 *in vitro* 실험에서 quercetin은 인체의 MCF-7 ADR-resistant로서 adriamycin의 유방암 세포에 대한 항암작용을 증가한다고 보고되었고,²² rhodamine-123에 대해 P-glycoprotein의 efflux 작용을 억제하며 rhodamine-123 간 세포의 내 유입하는 작용을 증가한다고 보고되었다.²³ Flavonoid류

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

인 pentamethylquercetin, pentaallylquercetin, pentaethylmorin 은 P-glycoprotein을 억제하는 능력은 cyclosporin A, verapamil 과 비교하여 매우 강력하다고 보고하였다.²⁴⁾ Quercetin은 cytochrome P450을 억제하는 작용이 있으며 특히 파크리탁셀의 6 α -hydroxytaxel 등을 생성하는 CYP3A와 Cytochrome P2C8 을 억제하는 작용이 있다고 보고되었다.^{13,25)} Hesperetin와 homoeriodictyol은 CYP 1A1과 CYP 1B1을 선택적으로 억제한다.²⁶⁾ Naringin은 CYP 3A4의 inhibitor로서 rats에게 quinine을 경구투여시 생체이용률이 증가한다고 보고하였다.²⁷⁾

본 실험에서 사용한 테트라메톡시프라본(tetramethoxyflavone)은 flavonoid류로서 항산화작용과 간 보호 작용이 있으며^{28,29)} *in vitro*에서 antiproliferative 작용 및 antifungal 작용이 있다고 보고하였다.^{30,31)} *In vitro*에서 테트라메톡시프라본은 P-glycoprotein 억제작용이 있고 보고하였다.³²⁾ 이상의 사실을 종합하면 flavonoid류인 테트라메톡시프라본과 파크리탁셀을 병용 경구투여시 장관막에서의 파크리탁셀의 흡수를 촉진하며 또한 대사(초회통과효과 감소)를 억제하여 파크리탁셀의 생체이용율을 증가 시키므로서 항암효과를 증가시킬 것으로 예측된다. 그러나 flavonoid류인 테트라메톡시프라본과 파크리탁셀의 병용 경구투여시 생체이용 효율에 미치는 연구는 거의 없다. 그러므로 저자는 독성이 거의 없으며 항암작용이 있는 flavonoid류인 테트라메톡시프라본은 P-glycoprotein의 inhibitor로서 또한 소장 및 간에서 CYP3A4 효소의 억제로 항암제와 병용가능성이 높다. 그러므로 파크리탁셀과 병용시 파크리탁셀의 약물동태학적 변화와 생체이용률에 영향을 주어 항암효과를 증가시킬것으로 사료되어, 흰쥐에서 flavonoid류인 테트라메톡시프라본과 파크리탁셀을 경구 병용 투여시 약물동태학적 파라미터와 생체 이용률에 미치는 영향을 연구검토하고자 하였다.

실험방법

시료, 시약 및 기기

파크리탁셀은 Samyang Genex Co.(Taejon, Korea)의 Taxol을, 테트라메톡시프라본과 내부표준물질로 사용한 butylparaben(butylparaoxybenzoic acid)은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO), saline(0.9% NaCl injectable solution)은 중외제약사(Seoul, Korea)의 것을 사용하였으며, acetonitrile과 methanol, ether는 Merck Co.의 HPLC 등급을, ammonium acetate와 phosphoric acid는 Junshei Co.(Tokyo, Japan) 것을 사용하였다.

기기로는 Waters의 HPLC 1515 series를, centrifugal evaporator는 Rikakikai Co., LTD(Tokyo, Japan), 교반기는 Scientific Industries, INC.(Bohemia, N.Y., USA), 원심분리기는 Hanil Science Industrial Co., Ltd.(Inchun, Korea), 초원심분리기는 National Labnet(USA), refrigerated bath circulator와 rotamix

는 서린 바이오사이언스 (Seoul, Korea) 것을 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 300 g 전후의 Sprague-Dawley 계 웅성 흰쥐(일출과학, Korea)를 물과 사료를 자유로이 공급하였다. Ether로 마취한 후 고정대에 고정시켰다. 대조군에서는 파크리탁셀 50 mg/kg을 경구투여하였으며, 병용투여군에서 파크리탁셀 50 mg/kg과 테트라메톡시프라본 2, 10, 20 mg/kg를 경구투여하였다. 전처리투여군에서는 테트라메톡시프라본에 의해서 P-glycoprotein 및 cytochrome p450(CYP3A) 효소에 미리 영향을 미칠것으로 사료되어 1시간 전에 테트라메톡시프라본(2 mg/kg, 10 mg/kg)을 경구 투여하였다. 정맥투여는 대퇴정맥에 폴리에틸렌관을 통해서 파크리탁셀 2 mg/kg을 투여하였다. 흰쥐 대퇴동맥에서 폴리에틸렌 관을 삽입한 후 24시간까지 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린(75 U/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량만큼 생리식염수를 보충해 주었다.

경구투여 및 혈액 채취

파크리탁셀 50 mg/kg에 tween 80을 혼합하여 현탁제로 조제하였으며, 병용투여를 위해서 파크리탁셀 50 mg/kg에 테트라메톡시프라본 2 mg, 10, 20 mg/kg과 tween 80 10 μ l을 각각 혼합하여 현탁제로 조제하여 경구 투여하였다. 혈액은 투여 후 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24시간에 0.6 ml를 채취하여 3000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 혈장을 취해 분석 시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

파크리탁셀 혈장농도 분석

혈장중 파크리탁셀 농도는 Catalin *et al.*과 Mase *et al.*^{33,34)}의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.25 ml에 내부표준물질로 사용한 butylparaben(butylparaoxybenzoic acid)(1 μ g/ml)을 100 μ l 씩 넣고 vortex로 1분간 혼합시켰다. tert-butylmethyl ether 4 ml를 가해 15분간 추출하고 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한다. 유기용매층 3.5 ml를 취해 40°C 질소기류하에서 증발시켰다. 증발시킨 후 이동상 300 μ l를 취해 vortex와 sonication을 각 2분 씩한 후 5분간 원심분리한 다음 0.22 μ m filter paper로 여과한 후 100 μ l을 HPLC에 주입하였다.

HPLC 조건 및 혈장크로마토그램

HPLC system은 Waters 사의 1515 pump와 717 plus autosampler와 2487 Dual λ absorbance Detector를 사용하였으며, 파장 227 nm에서 상온에서 분리하였다. 컬럼은 Symmetry® C18 5 μ m, 4.6 * 150 mm를 사용하였다. 이동상의 조성은 ACN : MeOH : 0.05 mM Phosphoric acid=45 : 10 : 45 v/v/v이었다. 유속은 1.2 ml/min이었다. 혈장크로마토그램에서 내부표준물질인

butylparaben은 5.4분, 파크리탁셀은 7.5분 정도에서 양호하게 분리되어 나왔다.

혈중 검량곡선은 파크리탁셀 20, 50, 100, 200, 500 ng/ml 해당량을 흰쥐에서 채취한 혈장 0.25 ml에 넣은 후 내부표준물질 (butylparaben) 1 µg/ml을 100 µl를 가한 후 vortex로 1분간 혼합한 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량 하였다.

파크리탁셀 약물동태학 분석

경구 투여후 파크리탁셀의 혈장농도는 2-컴파트먼트 모델을 따르는 양상을 보였으며, 약물동태학적 파라메타 분석은 Lagrange 방법³⁵⁾을 사용한 LAGRAN Computer program을 이용하였다. 혈중농도곡선하면적(AUC)은 Trapezoidal rule을 적용하였다. 소실속도정수(K_{el})는 소실상의 4개 혈중농도의 regression에 의해 구했으며, 생물학적반감기($t_{1/2}$)는 $0.693/K_{el}$ 식으로 산출하였다. 최고 혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 실제측정치 를 사용하였다. 그 외 파라메타의 산출 공식은 다음과 같다.

Absolute bioavailability (AB%)

$$= \frac{\text{Oral AUC}}{\text{IV AUC}} \times \frac{\text{IV dose}}{\text{Oral dose}} \times 100$$

Relative bioavailability

$$= \frac{\text{AUC coadmin.}}{\text{AUC control}} \times 100$$

통계처리

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 Student's t-test를 적용하여 병용투여군과 전처리투여군을 대조군과 비교해 $p < 0.05$ 일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 처리하였다.

실험 결과 및 고찰

파크리탁셀의 혈장농도

흰쥐에서 파크리탁셀을 단독 경구투여, 테트라메톡시프라본과 병용 경구투여와 1시간 전처리한 후 얻은 평균 혈장농도는 Fig. 1과 같았다. 혈장농도 추이는 2-exponential decay를 보여 주었다. 대조군에 비해 테트라메톡시프라본 2, 20 mg/kg을 병용 투여한 흰쥐는 증가는 되었으나 유의성은 없었으며, 테트라메톡시프라본 10 mg/kg을 병용투여한 흰쥐에서만 0.5시간에서 24시간 까지 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였다. 전처리한 흰쥐에서 파크리탁셀의 혈장농도의 변화는 0.5시간에서부터 24시간까지 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다.

파크리탁셀의 약물동태학적 파라메타

파크리탁셀(50 mg/kg)을 테트라메톡시프라본(2, 10, 20 mg/kg)

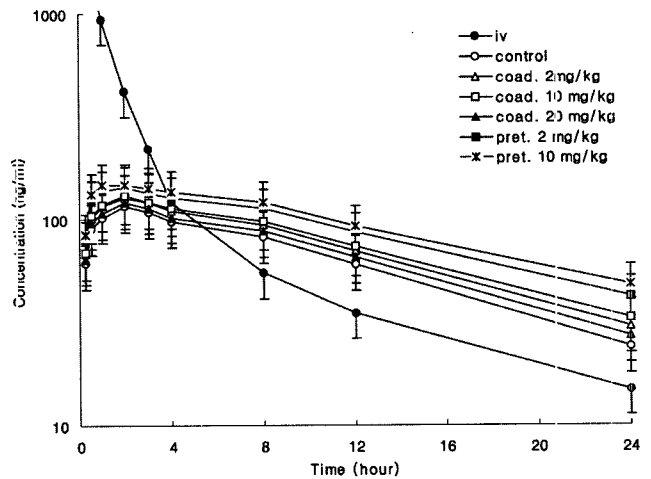


Fig. 1 - Mean plasma concentration-time curves of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (50 mg/kg) coadministered or pretreated with tetramethoxyflavone and after intravenous administration of paclitaxel (2 mg/kg) in rats.

과 병용경구투여한 흰쥐와 전처리(1시간 전)한 흰쥐에서 파크리탁셀의 혈장농도는 2-컴파트먼트 모델을 보였으며 분석한 약물동태학 파라메타는 Table I과 같았다. 파크리탁셀 정맥투여와 경구투여하여 약물동태 파라메타와 생체이용율을 비교하였다. 혈중농도곡선하면적(AUC)은 병용투여군에서 2230 ± 557 ng/ml · hr (2 mg/kg), 2365 ± 601 ng/ml · hr (10 mg/kg), 2035 ± 459 ng/ml · hr (20 mg/kg)이며 대조군(1833 ± 459 ng/ml · hr)에 비해 10 mg/kg에서만 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다. 대조군에 비해 테트라메톡시프라본 전처리군에서의 혈중농도곡선하면적은 2823 ± 672 ng/ml · hr (2 mg/kg), 3281 ± 784 ng/ml · hr (10 mg/kg)으로 각각 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 증가되었다. 파크리탁셀의 최고 혈장농도(C_{max})는 대조군(115 ± 28 ng/ml)에 비해 병용투여군 및 전처리투여군에서 모두 증가되었으나 전처리투여군에서만 143 ± 36 ng/ml (2 mg/kg) 및 147 ± 37 ng/ml (10 mg/kg)으로 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다. 반감기($t_{1/2}$)는 대조군 9.90 ± 2.47 hr에 비해 테트라메톡시프라본 전처리투여군에서 12.87 ± 3.12 hr (2 mg/kg), 13.08 ± 3.32 hr (10 mg/kg)으로 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였다. 대조군에서 절대적 생체이용율(AB%)은 2.0% 인데 비해 테트라메톡시프라본 병용투여군(10 mg/kg)에서만 2.7%로 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다. 그리고 전처리군에서 3.1%, 3.6%로 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다. AUC에 대한 백분율은 대조군을 100으로 할 경우 병용투여군에서 123% (2 mg/kg), 129% (10 mg/kg) 및 111% (20 mg/kg)이었으며 전처리투여군에서는 154% (2 mg/kg), 179% (10 mg/kg)로 증가되었다.

고농도(20 mg/kg)의 테트라메톡시프라본과 병용시 파크리탁셀의 AUC와 혈장농도의 감소경향은 난용성의 두 약물간의 물리화학적 상호작용(약간의 흡착 또는 복합물 형성 등)인 것으로 사

Table I – Mean pharmacokinetic parameters of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (50 mg/kg) coadministered or pretreated with tetramethoxyflavone in rats

Parameters	Paclitaxel		Coadministration			Pretreatment	
	IV	PO	2 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg
AUC (ng/ml · hr)	3631±907	1833±459	2230±557	2365±601*	2035±459	2823±672*	3281±784**
C _{max} (ng/ml)		115±28	127±33	131±35	120±29	143±36*	147±37*
T _{max} (hr)		2.0±0.5	2.0±0.6	1.8±0.5	1.8±0.5	1.8±0.5	1.7±0.4
t _{1/2} (hr)	8.40±2.11	9.90±2.47	10.57±2.65	11.61±2.92	11.71±2.94	12.90±3.12*	13.18±3.32*
AB (%)		2.0±0.5	2.5±0.6	2.7±0.6*	2.3±0.6	3.1±0.8*	3.6±0.9**
RB (%)		100	123	129	111	154	179

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

AUC : area under the plasma concentration-time curve.

C_{max} : peak concentration.

T_{max} : time to reach peak concentration.

t_{1/2} : terminal half-life.

AB (%) : absolute bioavailability.

RB (%) : comparative rate AUC_{coad}/AUC_{po}.

료되며, 전처리 투여군에서 파크리탁셀의 혈장 및 AUC 값이 유의성 있는 증가는 테트라메톡시프라본의 작용이 미리 발현 되므로 파크리탁셀에 미치는 영향이 큰 것으로 사료된다.^{36,37)}

파크리탁셀을 경구투여시 낮은 생체이용률은 장관막에 존재한 P-glycoprotein의 efflux 작용과 간과 장관강막에 CYP 3A4 효소로 인한 대사가 주 원인이다.¹³⁻¹⁸⁾ 테트라메톡시프라본이 *in vitro*에서 P-glycoprotein 억제작용이 있으며³²⁾ 본 실험에서 테트라메톡시프라본의 병용 또는 전처리투여에 의한 파크리탁셀의 혈장 농도증가, AUC 증가, 생체이용률증가 등 약물동태에 미치는 영향은 또한 소장 흡수부위에서 테트라메톡시프라본이 P-glycoprotein을 억제한 결과로 사료된다. 본 실험결과는 quercetin으로 전처리시 후 경구투여 파크리탁셀의 생체이용률이 증가한다는 보고와 일치하며 flavone과 병용투여시 파크리탁셀의 생체이용률이 증가한다는 보고와도 일치하다.^{36,37)}

대조군에 비해서 테트라메톡시프라본 병용투여군에서 반감기(t_{1/2})가 유의성 있게 연장되었다는 결과는 quercetin, flavone이 cytochrome-P450에 의한 대사를 억제한다는 보고와 일치하는 것으로 사료된다. 파크리탁셀의 항암요법을 받고있는 환자가 항산화작용 및 항암작용이 있는 테트라메톡시프라본과 병용투여가 가능하므로 병용투여될 경우 파크리탁셀의 항암효과가 증가 될 것으로 사료된다. 그러나 앞으로 이에 대한 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

문 헌

- Donehower, R. C., Rowinsky, E. K., Grochow, L. B. *et al.* : Phase I trial of taxol in patients with advanced malignancies. *Cancer Treat. Rep.* **71**, 1171 (1987).
- Legha, S. S., Tenney, D. M. and Krakhoff, I. R. : Phase I study of taxol using a 5-day intermittent schedule. *J. Clin. Oncol.* **5**, 1232 (1987).
- Einzig, A. I., Hochster, H., Wiernik, P. H. *et al.* : A phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest. New. Drugs.* **9**, 59 (1991).
- McGuire, W. P., Rowinsky, E. K., Rosenheim, N. B. *et al.* : Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm. *Ann. Intern. Med.* **111**, 273 (1989).
- Einzig, A. I., Wiernik, P. H., Sasloff, J. *et al.* : Phase II study and long-term follow up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* **10**, 1748 (1992).
- Einzig, A. I., Gorowski, E., Sadloff, J. *et al.* : Phase II trial of taxol in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Invest.* **9**, 133 (1991).
- Sarosy, G., Kohn, E., Stone, D. A. *et al.* : Phase I study of taxol and granulocyte stimulation factor in patients with refractory ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* **10**, 1165 (1992).
- Wiernik, P. H., Schwartz, E. L., Einzig, A. *et al.* : Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: Responses seen in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* **5**, 1232 (1987).
- Grem, J. L., Tutsch, K. D., Simon, K. L. *et al.* : Phase I study of taxol administered as a short iv infusion daily for 5 days. *Cancer Treat. Rep.* **71**, 1179 (1987).
- Rowinsky, E. K., Gilbert, M. R., McGuire, W. P. *et al.* : Sequences of taxol and cisplatin: A phase I and pharmacologic study. *J. Clin. Oncol.* **9**, 1692 (1991).
- Watkins, P. B. : The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **27**, 161 (1997).
- Wacher, V. H., Silverman, J. A., Zhang, Y. and Benet, L. Z. : Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *J. Pharm. Sci.* **87**, 1322 (1998).

- 13) 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).
- 14) 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).
- 15) Walle, T. : Short communication; Taxol metabolism in rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* **46**, 1661 (1993).
- 16) Sonnichsen, D. S. and Relling, M. V. : Clinical Pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin. Pharmacokinet.* **27**, 256 (1994).
- 17) 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).
- 18) Ito, K., Kusuhara, H. and Sugiyama, Y. : Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption-theoretical approach. *Pharm. Res.* **16**, 225 (1999).
- 19) 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**, 133 (1999).
- 20) 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**, 111 (1997).
- 21) 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-glycorortein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 9831 (1998).
- 22) 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**, 448 (1995).
- 23) Choi, C. H., Romiti, N., Cervelli, F. and Tongiani, R. : Effect of flavonols on P-glycoprotein activity in cultured rat hepatocytes. *Life Sciences* **57**, 1741 (1995).
- 24) 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**, 89 (2002).
- 25) 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).
- 26) Doostdar, H., Burke, M. D. and Mayer, R. T. : Bioflavonoids : selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1. *Toxicology* **144**, 31 (2000).
- 27) Zhang, H., Wong, C. W., Coville, P. G. and Wanwimo.ruk, S. : Effect of the grapefruit flavonoid naringen on pharmacokinetics of quinine in rats. *Drug Metabol. Drug Interact.* **17**, 351 (2000).
- 28) Souza, M. F., Tome, A. R. and Rao, V. S. : Inhibition by the bioflavonoid ternatin of aflatoxin B1-induced lipid peroxidation in rat liver. *J. Pharm. Pharmacol.* **51**, 125 (1999).
- 29) Rao, V. S., Figueiredo, E. G., Melo, C. L., Viana, G. S., Menezes, D. B., Matos, M. S. and Silveira, E. R. : Protective effect of ternatin, a flavonoid isolated from *Egletes viscosa* less., in experimental liver injury. *Pharmacology* **48**, 392 (1994).
- 30) Nagao, T., Abe, F., Kinjo, J. and Okabe, H. : Antiproliferative constituents in plants 10. Flavones from the leaves of *Lantana montevidensis* Briq. and consideration of structure-activity relationship. *Biol. Pharm. Bull.* **25**, 875 (2002).
- 31) Yenjai, C., Prasphan, K., Daodee, S., Wongpanich, V. and Kittakoop, P. : Bioactive flavonoids from *Kaempferia parviflora*. *Fitoterapia.* **75**, 89 (2004).
- 32) Choi, C. H., Sun, K. H., An, C. S., Yoo, J. C., Hahm, K. S., Lee, I. H., Sohng, J. K. and Kim, Y. C. : Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by 5,6,7,3',4'-pentamethoxyflavone (Sinensetin). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **295**, 832 (2002).
- 33) 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**, 281-283 (1998).
- 34) Mase, H., Hiraoka, M. and Suzuki, F. : Determination of new anticancer drug, paclitaxel, in biological fluids by high performance liquid chromatography. *Yakugaku. Zasshi.* **114**, 351 (1994).
- 35) Rocci, M. L. and Jusko, W. J. : LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Program in Biomedicine.* **16**, 203 (1983).
- 36) Choi, J. S., Jo, B. W. and Kim, Y. C. : Enhanced paclitaxel bioavailability after oral administration of paclitaxel or prodrug to rats pretreated with quercetin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **57**, 313 (2004).
- 37) Choi, J. S., Choi, H. K. and Shin, S. C. : Enhanced bioavailability of paclitaxel after oral coadministration with flavone in rats. *Int. J. Pharm.* **275**, 165 (2004).