

## 흰쥐에서 모린이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향

이종기 · 최준식\*<sup>#,</sup>

초당대학교 의약관리학과, \*조선대학교 약학대학  
(Received March 12, 2007; Revised May 29, 2007)

### Effect of Morin on the Pharmacokinetics of Nifedipine in Rats

Chong Ki Lee and Jun Shik Choi\*<sup>#,</sup>

Department of Medical Management, Chodang University, Mooan, Korea  
\*College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

**Abstract** — The aim of this study was to investigate the effect of morin on the pharmacokinetics of nifedipine in rats. The pharmacokinetic parameters of nifedipine were measured after the oral administration of nifedipine (5 mg/kg) in the presence or absence of morin (1.5, 7.5 and 15 mg/kg, respectively). Compared to the control groups, the presence of 7.5 mg/kg and 15 mg/kg of morin significantly ( $p < 0.05$ ) increased the area under the plasma concentration-time curve (AUC) of nifedipine by 48.5~68.2%, and the peak concentration ( $C_{max}$ ) of nifedipine by 59.9~84.2%. The absolute bioavailability (AB%) of nifedipine was significantly ( $p < 0.05$ ) increased by 21.5~24.5% compared to the control (14.5%). While there was no significant change in the time to reach the peak plasma concentration ( $T_{max}$ ) and the terminal half-life ( $T_{1/2}$ ) of nifedipine in the presence of morin. It might be suggested that morin altered disposition of nifedipine by inhibition of both the first-pass metabolism and P-glycoprotein (P-gp) efflux pump in the small intestine of rats. In conclusion, the presence of morin significantly enhanced the oral bioavailability of nifedipine, suggesting that concurrent use of morin or morin-containing dietary supplement with nifedipine should require close monitoring for potential drug interaction.

**Keywords** □ nifedipine, morin, pharmacokinetics, P-glycoprotein, first-pass metabolism

니페디핀(nifedipine)은 지용성 약물로서 경구투여시 장관막에서 신속하게 흡수되며 전신순환에 도달하기 전에 초회통과효과로 인해 생체이용률이 45~60%로 낮고 개체간 차이도 크다.<sup>1,2)</sup> 이 약물은 장관 막에서 흡수 후 소장 및 간에서 극성대사체로 대사되어 신장으로 약 80% 정도 배설된다.<sup>1)</sup> 니페디핀은 칼슘채널 차단제로서 협심증, 고혈압, 레이노증후군 등 많은 혈관성 질환에 사용하고 있다.<sup>3,4)</sup>

니페디핀은 cytochrome P-450(CYP3A4)에 의해 대사된다.<sup>5,6)</sup> CYP3A4는 주로 간에 존재하지만 장관막에도 존재한다.<sup>7,8)</sup> 소장 장관막 세포에서 CYP3A4는 P-당단백질과 함께 존재하여<sup>9)</sup> CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 생체이용률을 협동적으로 감소시킨다고 한다.<sup>10-13)</sup> 즉 P-당단백질은 약물을 장관 세포에서 장관 내로 배출시켜 흡수를 저해시킬뿐만 아니라 CYP3A4와 만날

기회를 증가시킴으로써 약물의 대사를 증가시킨다. P-당단백질은 장관강막, 담낭내막, 신장 세뇨관, 태반, 고환 및 혈액뇌관문 등의 혈관 내 분비성세포에 존재하며 약물의 유입을 차단하는 방어 작용이 있다.<sup>14,15)</sup> 이 단백질은 악성종양 세포막에도 다량 존재하며 독소루비신, 도노마이신, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 액티오마이신 D, 파크리타셀 등 많은 약물의 세포내 유입을 억제시킨다는 것이 보고되었다.<sup>16-18)</sup> 니페디핀은 베라파밀 및 달티아젬 등 다른 칼슘채널 차단제와 같이 P-당단백질의 기질이며 이를 억제하는 작용을 가지고 있다. 시험관내 실험에서 니페디핀은 칼베디롤(P-당단백질 기질)의 신장 세포 내 유입을 유의성 있게 증가시켰으며,<sup>19)</sup> 생체실험에서 니페디핀을 칼베디롤과 병용경구투여시 칼베디롤의  $C_{max}$ 와 AUC 등은 유의성 있게 증가하였다.<sup>20)</sup>

Flavonoids는 많은 음식물에 있는 화합물들이다.<sup>21)</sup> 이는 생체에서 항산화작용, 항암작용, 항균작용, 항바이러스작용 및 항동맥경화작용 등 유익한 작용을 한다고 보고된바 있다.<sup>22)</sup> 그리고 이는 생체대사효소인 CYP를 조정하는 작용이 있고<sup>23-25)</sup> 다제내성 물질인 P-당단백질을 억제하는 작용도 있다고 보고되었다.<sup>25,26)</sup>

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로

(전화) 062-230-6365 (팩스) 062-230-6365  
(E-mail) jschoi@chosun.ac.kr

모린(3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone)은 무화과나 기타 무화과과 식물에서 발견되었으며 P-당단백질을 억제하여 많은 약물의 흡수를 촉진시킨다. 또한 모린은 MCF-7/ADR cell 라인에서 P-당단백질을 억제한다고 보고되었다.<sup>27)</sup> Choi 등의 보고에 의하면 쥐에서 모린과 딜티아젠프를 병용투여시 모린은 CYP3A4와 P-당단백질을 억제하여 딜티아젠프의 생체이용률을 증가시켰다고 보고되었다.<sup>28)</sup> 또한 모린은 CYPs의 대사작용을 조절한다는 보고도 있다.<sup>29)</sup> 위의 내용을 개괄하면 모린은 P-당단백질과 CYP3A4를 억제하는 작용이 있다. 따라서 모린을 니페디핀과 병용경구투여시 모린이 니페디핀의 장관막에서의 흡수를 촉진(efflux 억제)시키고, 또 대사를 억제(CYP3A4 억제)하여 니페디핀의 생체이용률을 증가시킬 것이라고 사료된다. 또한 모린은 항산화작용과 항동맥경화작용이 있으므로 고혈압환자에서 치료보조제로 병용투여가 가능하다. 그러나 모린이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향에 대한 보고는 없다.

그러므로 본 연구에서는 모린의 CYP3A4와 P-당단백질에 대한 억제작용이 니페디핀의 약물동태와 생체이용률에 미치는 영향을 검토하고자, 흰쥐에서 모린과 병용경구투여시 니페디핀의 약물동태학적 파라미터의 변화를 검토하였다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

니페디핀, 모린과 내부표준물질인 nisoldipine은 Sigma-Aldrich 사(St. Louis, MO, 미국)의 것을, 메탄올, tert-butylmethylether 과 핵산은 Merck 사(Darmstadt, 독일)의 HPLC 등급을, 인산 및 수산화나트륨은 Junshai 사(Tokyo, 일본)의 것을 사용하였다.

기기로는 Shimadzu 사의 HPLC CBM 10A series를, 질소기류증발장치(dry thermo bath)는 Rikakikai Co., LTD(Tokyo, Japan), 교반기는 Scientific Industries, INC.(Bohemia, N.Y., USA), 원심분리기는 Hitachi Co., Ltd.(Tokyo, Japan)것을 사용하였다.

### 실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 270~300 g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 1군을 6마리씩으로, 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨다. 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 피하주사로 보충해주었다.

### 실험동물 전처리

대조군(control)은 니페디핀 5 mg/kg을 경구투여하였다. 모린

병용투여군(coadministration)에서는 모린 1.5, 7.5 및 15 mg/kg을 각각 니페디핀 5 mg/kg과 증류수에 용해시켜 경구투여하였다. 정맥주사투여군(I.V)은 니페디핀 1 mg/kg을 우측대퇴정맥으로 1분에 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 0.5 ml 채취하여 130,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 혈장 0.2 ml을 취해 분석 시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

### 혈장 중 니페디핀 분석

혈장 중 니페디핀 농도는 Grundy *et al.*<sup>30)</sup>의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.2 ml에 nisoldipine(0.005 mg/ml) 0.02 ml, 1 M NaOH 용액 0.2 ml와 tert-butylmethylether : 핵산(75 : 25, v/v) 1.2 ml를 가하고 vortex로 2분 추출하였다. 이것을 10분간 방치한 후 130,000 rpm에서 10분간 원심분리를 한 다음 유기용매층 1.0 ml를 다른 시험관으로 옮긴 후 질소가스 기류 하에 30°C에서 날려 보냈다. 잔사에 0.01 N 염산 0.2 ml를 넣고 교반기에서 2분간 용해시킨 후 0.05 ml를 HPLC에 주입하였다.

컬럼은 Symmetry<sup>®</sup>C<sub>18</sub>(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 ml씩 넣어 정상 흰쥐에서 채취한 혈장 0.2 ml를 가하여 교반기로 2분 교반한 후 위의 측정방법과 동일한 방법으로 정량하여 검량선을 작성하였다. 이렇게 작성한 검량선은  $y=0.0052x+0.005$ ( $r=0.9993$ )으로 좋은 직선성을 나타내었다.

### 니페디핀 약물동태학적 분석

모델 비의존적인 Lagrange 방법을 이용한 LAGRAN computer program<sup>31)</sup>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  $0.693/K_e$ 로 구했다.

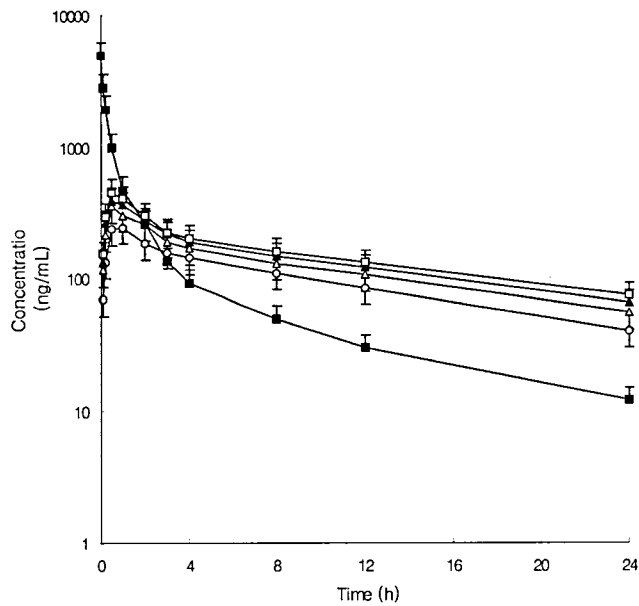
그리고 절대생체이용률(A.B.)은 정맥투여군의 AUC에 대한 병용투여군 AUC의 백분율로 구했으며, 상대생체이용률(R.B.)은 대조군의 AUC에 대한 병용투여군 AUC의 백분율로 구했다.

**통계 처리**

각 실험군의 약물동태학적 파라미터의 유의성 검정은 ANOVA를 적용하여 대조군과 비교해  $p < 0.05$ 일 때 유의성 있는 것으로 처리하였다.

**결과 및 고찰**

니페디핀 대조군과 병용투여군의 평균혈장농도 추이는 Fig. 1과 같았으며, 약물동태학적 파라미터는 각각 Table I과 같았다. 혈장중농도곡선하면적(AUC)은 대조군에서  $3080 \pm 762$  ng/ml·



**Fig. 1** – Mean plasma concentration of nifedipine after oral administration of nifedipine (5 mg/kg) co-administered with morin and after intravenous administration of nifedipine (1 mg/kg) in rats. (○) Control (nifedipine, 5 mg/kg); (△) Co-administered with morin, 1.5 mg/kg; (▲) Co-administered with morin, 7.5 mg/kg; (□), Co-administered with morin, 15 mg/kg; (■) I.V. (nifedipine 1 mg/kg).

hr, 모린 병용투여군(7.5 및 15 mg/kg)에서 각각  $4575 \pm 1103$  ng/ml·hr 및  $5177 \pm 1211$  ng/ml·hr로 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다. 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 대조군에서  $247 \pm 60.1$  ng/ml, 모린 병용투여군(7.5 및 15 mg/kg)에서 각각  $395 \pm 93.4$  ng/ml 및  $455 \pm 110.3$  ng/ml로 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였으며,  $T_{max}$ 와  $t_{1/2}$ 는 대조군에 비해 병용투여군에서 유의성 있는 변화가 없었다. 절대생체이용률(AB%)은 대조군에서  $14.5 \pm 3.6\%$ , 모린 병용투여군(7.5 및 15 mg/kg)에서 각각  $21.5 \pm 5.2\%$  및  $24.5 \pm 6.0\%$ 로 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다. 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 병용투여군에서는 1.28~1.67배로 현저히 증가하였다.

이러한 결과는 P-당단백질과 CYP3A4이 소장막의 내피세포에 같이 존재하고 있으므로<sup>32)</sup> 많은 약물들의 흡수를 저해하며 흡수 전 대사(first-pass effect)를 받는데 협동작용을 한다고 보고된 것 같이,<sup>33)</sup> 모린은 CYP3A4와 P-당단백질 억제약물로서<sup>34,35)</sup> 니페디핀과 병용투여시 증가된 생체이용률은 모린이 흰쥐의 장관막 세포에서 P-당단백질의 유출작용을 억제하며, CYP3A로 인한 대사를 감소시킨 것으로 사료된다.

본 실험 결과는 Choi<sup>27)</sup> 등의 연구결과인 모린과 병용투여로 흰쥐에서 딜티아젠프의 생체이용률증가와 대사를 억제시켰다는 보고와 일치하였으며 Han<sup>36)</sup> 등의 나린진과 딜티아젠프를 병용투여시 딜티아젠프의 생체이용률을 증가시켰다는 보고와도 일치하였다. 또한 Choi<sup>37)</sup> 등의 연구결과인 모린과 에토포시드를 정맥투여시 생체이용률을 증가시켰다는 보고와도 일치하였다.

흰쥐에서 모린과 니페디핀을 병용경구투여시 니페디핀의 생체이용률을 유의성 있게 증가 시켰다. 니페디핀과 모린 또는 모린을 함유한 음식을 병용투여시 용량조절이 필요하며 더 나아가서 모린이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향에 대한 임상연구가 필요하다고 사료된다.

**결 론**

니페디핀 5 mg/kg을 경구투여한 대조군과 모린(1.5, 7.5 및 15

**Table I** – Mean ( $\pm$ S.D.) Pharmacokinetic parameters of nifedipine after oral administration of nifedipine (5 mg/kg) co-administered with morin in rats

Parameters	Nifedipine control	Morin coadministration			I.V. 1 mg/kg
		1.5 mg/kg	7.5 mg/kg	15 mg/kg	
AUC (ng/ml·h)	$3080 \pm 762$	$3931 \pm 968$	$4575 \pm 1103^*$	$5177 \pm 1211^*$	$4235 \pm 1192$
$C_{max}$ (ng/ml)	$247 \pm 60.5$	$358 \pm 87.2$	$395 \pm 93.4^*$	$455 \pm 110.3^*$	
$T_{max}$ (h)	1.0	0.5	0.5	0.5	
$t_{1/2}$ (h)	$11.6 \pm 2.8$	$12.5 \pm 3.0$	$13.2 \pm 3.3$	$13.9 \pm 3.4$	$8.0 \pm 2.3$
AB (%)	$14.5 \pm 3.6$	$18.6 \pm 4.5$	$21.5 \pm 5.2^*$	$24.5 \pm 6.0^*$	
RB (%)	100	128	148	167	

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 (%): relative bioavailability, compared AUC combined to AUC control; AB (%): absolute bioavailability.

mg/kg)을 니페디핀 5 mg/kg과 병용투여한 병용투여군에서 니페디핀의 생체이용률과 약물동태 파라미터의 변화를 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈장중농도곡선하면적(AUC) 및 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 대조군에 비해 모린 병용투여군(7.5 및 15 mg/kg)에서 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다.
2.  $T_{max}$ 와  $t_{1/2}$ 는 대조군에 비해 모린 병용투여군에서 유의성 있는 변화가 없었다.
3. 절대생체이용률(AB%)은 대조군에서 비해 모린 병용투여군(7.5 및 15 mg/kg)에서 유의성( $p < 0.05$ )있게 증가하였다.
4. 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 모린 병용투여군에서는 1.28~1.68배로 현저히 증가하였다.

모린이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향에 대해 보고된 바가 없기 때문에 본 연구에 의하면 모린이 니페디핀의 생체이용률을 증가시킬 가능성이 있으므로 임상에서 니페디핀을 모린 또는 모린을 함유하는 식품과 병용하여 사용할 경우 니페디핀의 용량조절이 필요하지 추가적인 연구가 필요하다고 사료된다.

## 문 헌

- 1) Walter, D. G., Gruchy, B. S., Renwick, A. G. and George, C. F. : The first pass metabolism of nifedipine in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 951 (1984).
- 2) Raemsch, K. D. and Sommer, J. C. : Pharmacokinetics and metabolism of nifedipine. *Hypertension.* **5**, 18 (1983).
- 3) Henry, P. D. : Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* **46**, 1047 (1980).
- 4) Sorkin, E. M., Clissold, S. P. and Brogden, R. N. : Nifedipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs.* **30**, 182 (1985).
- 5) Guengerich, F. P., Brian, W. R. and Iwasaki, M. : Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4. *J. Med. Chem.* **4**, 1838 (1991).
- 6) Iribarne, C., Dréano, L. G., Bardou, J. F., Ménez, G. and Berthou, F. : Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology* **117**, 13 (1997).
- 7) Watkins, P. B., Wrighton, S. A., Schuetz, E. G., Molowa D. T. and Guzelian, P. S. : Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J. Clin. Invest.* **80**, 1029 (1987).
- 8) Kolars, J. C., Schmiedlin-Ren, P., Dobbins 3rd, W. O., Schuetz, J., Wrighton S. A. and Watkins, P. B. : Heterogeneity of cytochrome P450III A expression in rat gut epithelia. *Gastroenterology* **102**, 1186 (1992).
- 9) Gottesman, M. M. and Pastan, I. : Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.* **62**, 385 (1993).
- 10) Gan, S. L., Moseley, M. A., Khosla, B., Augustijns, P. F., Bradshaw, T. P., Hendren, R. W. and Thakker, D. R. : 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 (1996).
- 11) Watkins, P. B. : The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **27**, 161 (1996).
- 12) 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) 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).
- 14) 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).
- 15) Van Asperen, J., Van Tellingen, O., Sparreboom, A., Schinkel, A. H., Borst, P., Nooijen W. J. and Beijnen, J. H. : Enhanced oral bioavailability of diltiazem in mice treated with the p-glycoprotein blocker. *Br. J. Cancer.* **76**, 1181 (1997).
- 16) Biedler, J. L. and Riehm, H. : Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells *in vitro*: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies. *Cancer Res.* **30**, 1174 (1970).
- 17) Ford, J. M. : Modulators of multidrug resistance preclinical studies. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* **9**, 337 (1995).
- 18) Fruehauf, J. P. and Manetta, A. : Use of extreme drug resistance assay to evaluate mechanisms of resistance in ovarian cancer: Taxol resistance and MDR1 expression. *Contrib. Gynecol. Obstet.* **19**, 39 (1994).
- 19) Endo, T., Kimura, O. and Sakata, M. : Effects of P-glycoprotein inhibitors on cadmium accumulation in cultured renal epithelial cells, LLC-PK1, and OK. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **185**, 166 (2002).
- 20) Hokama, N., Hobara, N., Sakai, M., Kameya, H., Ohshiro S. and Sakanashi, M. : Influence of nifedipine and nifedipine on plasma carvedilol disposition after oral administration in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **54**, 821 (2002).
- 21) Dixon, R. A. and Steele, C. : Flavonoids and isoflavonoids-gold mine for metabolic engineering. *Trends Plant Sci.* **4**, 394 (1999).

- 22) Nijveldt, R. J., van Nood, E., van Hoorn, D. E. C., Boelens, P. G. van Norren, K. and van Leeuwen, P. A. M. : Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**, 418 (2001).
- 23) Doostdar, H., Burke, M. D. and Mayer, R. T. : Bioflavonoids: Selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1. *Toxicology* **144**, 31 (2000).
- 24) Hodek, P., Trefil, P., and Stiborova, M. : Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem. Biol. Interact.* **139**, 1 (2002).
- 25) Dupuy, J., Larrieu, G., Sutra, J. F., Lespine A. and Alvinerie, M. : Enhancement of moxidectin bioavailability in lamb by a natural flavonoid: Quercetin. *Vet. Parasitol.* **112**, 337 (2003).
- 26) Bardelmeijer, H. A., Beijnen, J. H., Brouwer, K. R., Rosing, H., Nooijen, W. J., Schellens, J. H. and van Tellingen, O. : Increased oral bioavailability of paclitaxel by GF120918 in mice through selective modulation of P-glycoprotein. *Clin. Cancer Res.* **6**, 4416 (2000).
- 27) Zhang, S. and Morris, M. E. : Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P-glycoprotein-mediated transport. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **304**, 1258 (2003).
- 28) Choi, J. S. and Han, H. K. : Pharmacokinetic interaction between diltiazem and morin, a flavonoid, in rats. *Pharmacol. Res.* **52**, 386 (2005).
- 29) Hodek, P., Trefil, P., and Stiborova, M. : Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem. Biol. Interact.* **139**, 1 (2002).
- 30) Grundy, J. S., Kherani, R. and Foster, R. T. : Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for nifedipine in human plasma utilizing ultraviolet detection. *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.* **654**, 146 (1994).
- 31) Rocci, M. L. and Jusko, W. J. : LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Programs in Biomedicine.* **16**, 203 (1983).
- 32) Gottesman, M. M. and Pastan, I. : Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.* **62**, 385 (1993).
- 33) 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).
- 34) Buening, M. K., Chang, R. L., Huang, M. T., Fortner, J. G., Wood, A. W. and Conney, A. H. : Activation and inhibition of benzo(a)pyrene and aflatoxin B1 metabolism in human liver microsomes by naturally occurring flavonoids. *Cancer Res.* **41**, 67 (1981).
- 35) Zhang, S. and Morris, M. E. : Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P-glycoprotein-mediated transport. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **304**, 1258 (2003).
- 36) Choi, J. S. and Han, H. K. : Enhanced oral exposure of diltiazem by the concomitant use of naringin in rats. *Int. J. Pharm.* **23**, 122 (2005).
- 37) Li, X., Yun, J. K. and Choi, J. S. : Effects of morin on the pharmacokinetics of etoposide in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* **28**, 151 (2007).