

## 흰쥐에서 베라파밀과 장기투여된 피오그리타존과의 약물상호작용

최동현<sup>1</sup> · 김현용<sup>2</sup> · 최준식<sup>2</sup>

<sup>1</sup>조선대학교 의과대학, <sup>2</sup>조선대학교 약학대학

### Drug Interaction Between Verapamil and Pioglitazone Long-term Administered to Rats

Dong-Hyun Choi<sup>1</sup>, Hyun-Yong Kim<sup>2</sup> and Jun Shik Choi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Medicine, <sup>2</sup>College of Pharmacy, Chosun University, Guangju 501-759, Korea

This study investigated the effect of long-term administration of pioglitazone on the pharmacokinetics of verapamil in rats. Pharmacokinetic parameters of verapamil were determined after oral administration of verapamil (9 mg/kg) in rats coadministered pioglitazone (0.5 mg/kg) or pretreated with pioglitazone (0.5 mg/kg) for 3 and 9 days. Compared to oral control group, the presence of pioglitazone significantly ( $p < 0.05$ ) increased the area under the plasma concentration-time curve (AUC) of verapamil by 48.6% (coad), 61.1% (3 days) and 56.5% (9 days), and the peak concentration ( $C_{max}$ ) by 65.1% (coad), 76.8% (3 days) and 66.4% (9 days). The absolute bioavailability (AB%) of verapamil was significantly ( $p < 0.05$ ) higher by 6.2% (coad), 6.7% (3 days), 6.5% (9 days) compared to control (4.2%), and presence of pioglitazone 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 pioglitazone significantly enhanced oral bioavailability of verapamil in rats, implying that presence of pioglitazone could be effective to inhibit the CYP3A4-mediated metabolism of verapamil in the intestine. Drug interactions should be considered in the clinical setting when verapamil is coadministered with pioglitazone.

□ Key words - verapamil, pioglitazone, pharmacokinetics, CYP3A4, rats

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

정맥투여 후 베라파밀의 약물동태는 2-compartment model로 해석될 수 있는데, 최종상 반감기는 3-5시간이며, 간추출율은 약 0.8로 경구투여 시 생체이용률이 매우 낮고 간혈류량에 따라 전신 클리어런스가 변화받는다.<sup>9,10)</sup> 반복 경구투여

시 베라파밀의 클리어런스가 감소하고 단독투여 시보다 생체이용률이 증가하는데 이는 간대사가 포화되었기 때문으로 지적되었으며 이로 인해 장기간 경구투여 시 약물동태의 변화가 보인다고 한다.<sup>11-14)</sup> 베라파밀은 전신 조직으로 광범위하게 분포하여 정상인에서 160-380 L 정도의 분포용적을 나타내며,<sup>15,16)</sup> 혈장 단백질결합은 다른 염기성 약물처럼 당단백질( $\alpha_1$ -acid glycoprotein) 및 알부민과 80-90%가 결합한다.<sup>17,18)</sup>

한편 Loi 등<sup>19)</sup>과 Johnson 등<sup>20)</sup>은 시메티딘이 베라파밀의 간대사를 억제하여, 베라파밀의 클리어런스를 감소시키고, 소실 반감기를 증가시켰다고 보고하였으며, Ho 등<sup>21)</sup>과 Fuhr 등<sup>22)</sup>은 자몽주스가 베라파밀의 간대사를 억제하여, 베라파밀의 AUC와 생체이용률을 증가시킨다고 보고하였다. 베라파밀은 P-당단백질 및 CYP3A4의 기질 또는 저해제로 보고되어 있다.<sup>23,24)</sup>

피오그리타존(pioglitazone)은 치아졸리딘계 당뇨병 치료제로서 목표조직인 PPAR에서 인슐린 반응성을 증가시키고<sup>25,26)</sup> 지방세포의 분화를 자극한다.<sup>27,28)</sup> 또한 임상적으로 인슐린 저항성을 감소시키거나 2형 당뇨병을 가지고 있는 당뇨 환자에서 고혈당을 감소시키는데 사용된다. In-vitro실험에서 피오그리타존은 CYP2C8과 CYP3A4 효소를 억제한다고 보고

Correspondence to : 최준식  
조선대학교 약학대학  
광주광역시 동구 서석동 375  
Tel: 062-230-6365, Fax: 062-222-5414  
E-mail: jsachoi@chosun.ac.kr

되었다.<sup>29-31)</sup>

## 실험방법

### 시료, 시약 및 기기

베라파밀과 피오그리타존 및 내부표준물질인 프로프라놀올은 Sigma-Aldrich 사(St. Louis, MO, USA)의 것을 사용하였으며, acetonitrile은 Merck 사(Darmstadt, Germany)의 HPLC 등급을 사용하였으며, triethylamine과 diethylether 및  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 는 Merck 사(Darmstadt, Germany), 인산, 수산화나트륨은 Junshei 사(Tokyo, Japan)의 것을 사용하였다.

기기로는 Shimadzu 사의 HPLC CBM 10A series를, 질소 기류중발장치(dry thermo bath)는 Rikakikai 사(Tokyo, Japan)의 것을 사용하였다.

### 실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 270-300 g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 1군을 6마리씩으로, 물은 자유로이 공급하면서 시험 전 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 피하주사로 보충해 주었다.

### 실험동물 전처리

대조군(control)은 베라파밀 9 mg/kg<sup>32)</sup>를 단독 경구 투여하였다. 피오그리타존 병용투여군(coadministration)은 피오그리타존 0.5 mg/kg<sup>33)</sup>을 베라파밀 9 mg/kg과 동시에 경구 투여하였으며 장기투여군은 피오그리타존 0.5 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 24 시간에서 그리고 정맥투여는 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24 시간에서 각각 0.5 ml를 채취하여 13,000 rpm에서 5 분간 원심분리하고 혈장 0.2 ml을 취해 분석시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

### 혈장중 베라파밀 분석

혈장 중 베라파밀 농도는 생물학적동등성시험 표준안<sup>34)</sup>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 2 분간 교반기로 추출하고 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 유기용매층 1 ml를 취해 35°C 질소기류 하에서 증발시킨 후 이동상 200  $\mu$ l에 용해시킨 후 10 분간 원심분리 한 다음 상등액 50  $\mu$ l을 HPLC에 주입하여 베라파밀을

측정하였다.

HPLC분석을 위해 사용한 컬럼은 옥틸실릴화 한 실리카겔을 충전한 Kromasil KR 100-5C8(5  $\mu$ m, 4.6×150 mm), 이동상은 0.05 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (0.05% triethylamine과 20% phosphoric acid로 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 피크 면적에 대한 베라파밀의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 베라파밀 농도를 구하였다.

### 베라파밀 약물동태학 분석

베라파밀의 약물동태학적 파라미터들은 모델 비의존적인 WinNonlin software version 4.1 (Pharsight Co, Mountain View, CA, USA)을 사용하여 얻었다. 혈중농도-시간 곡선하 면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의해 계산하였다. 최고혈중농도와 최고혈중농도에 도달하는 시간은 실제 실험치에서 직접 구했으며, 최종상의 반감기는  $0.693/K_{el}$ 로 구했다. 상대생체이용률(RB%)은 대조군의 AUC에 대한 동시투여 및 병용투여군의 AUC의 백분율로 구했다. 절대생체이용률(AB%)은  $(AUC_{oral}/AUC_{IV} \times IV_{dose}/oral_{dose}) \times 100$ 로 계산하였다.

### 통계 처리

약물동태학적 파라미터의 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, 정맥 투여군과 피오그리타존(0.5 mg/kg)과 병용 투여군 및 장기 투여군의 평균 혈장농도 추이는 Fig. 1과 같았으며, 각 약물동태학적 파라미터는 Table 1과 같았다. 정맥투여 후 베라파밀의 혈장농도 추이는 2개의 지수함수 소실형태를 나타내고 있었으며, 대조군에 비해 병용 투여군과 장기 투여군의 평균 혈장 중 농도는 유의성 있게 증가하였다.

### 베라파밀의 약물동태학적 파라미터

베라파밀의 혈장 중 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 대조군에서  $262 \pm 63$  ng/mlh, pioglitazone(0.5 mg/kg) 병용 투여

**Table 1. Pharmacokinetic parameters of verapamil after long-term administration of pioglitazone (0.5 mg/kg) for 3 or 9 days in rats.**

Parameters	Verapamil control	Verapamil + pioglitazone			Verapamil 3 mg/kg I.V.
		Coad	3 day	9 day	
AUC (ng/mlh)	262 ± 63	390 ± 86*	422 ± 88*	410 ± 86*	2092 ± 503
C <sub>max</sub> (ng/ml)	59.0 ± 14.3	97.4 ± 22.2*	104.3 ± 24.1*	98.2 ± 22.1*	-
t <sub>1/2</sub> (h)	9.3 ± 1.7	9.8 ± 2.3	10.1 ± 2.4	9.9 ± 2.4	6.8 ± 1.6
T <sub>max</sub> (h)	0.25	0.5	0.5	0.5	-
A.B. (%)	4.2 ± 1.0	6.2 ± 1.4*	6.7 ± 1.6*	6.5 ± 1.5*	-
R.B. (%)	100	149	161	156	-

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

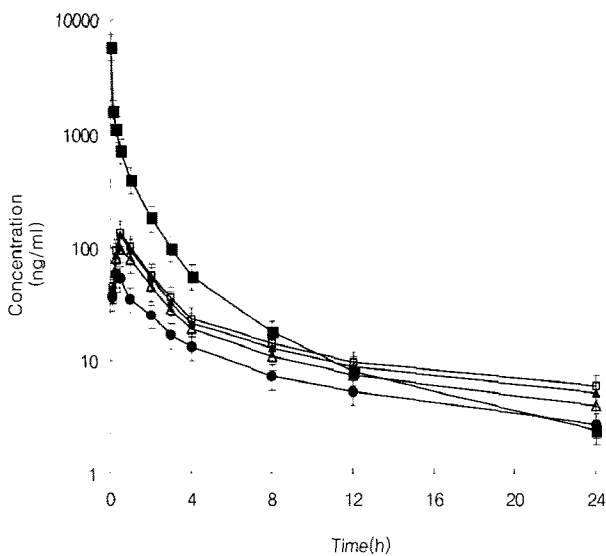
AUC: area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity C<sub>max</sub>: peak concentration

t<sub>1/2</sub>: terminal half-life

T<sub>max</sub>: time to reach peak concentration

A.B.(%): absolute bioavailability

R.B.(%): relative bioavailability

**Fig. 1. Mean plasma concentration of verapamil after long-term administration of pioglitazone for 3 or 9 days in rats.**

(●), Control (verapamil 9 mg/kg)

(△), Coadministered with pioglitazone 0.5 mg/kg

(□), Pretreated with pioglitazone 0.5 mg/kg for 3 day prior to verapamil

(▲), Pretreated with pioglitazone 0.5 mg/kg for 9 day prior to verapamil

(■), I.V. (verapamil 3 mg/kg)

군에서는 390 ± 86 ng/mlh이며, 장기 투여군(3 및 9일)에서는 각각 422 ± 88 및 410 ± 86 ng/mlh로 모두 대조군에 비해 유의성(p<0.01) 있게 증가하였다. 그리고 장기간 투여군(9일)과 병용 투여군은 큰 차이가 없었다.

최고혈중농도(C<sub>max</sub>)는 대조군에서 59.0 ± 14.3 ng/ml, 피오그리타존(0.5 mg/kg) 병용 투여군에서는 97.4 ± 22.2 ng/ml이며, 장기 투여군(3 및 9일)에서는 각각 104.3 ± 24.1 및 98.2 ±

22.1 ng/ml로 모두 대조군에 비해 유의성(p<0.05) 있게 증가하였다. 그리고 장기간 투여군(9일)과 병용 투여군은 큰 차이가 없었다.

절대생체이용률(AB%)은 pioglitazone(0.5 mg/kg) 병용 투여군에서 6.2%, 장기투여군(3 및 9일)에서는 각각 6.7% 및 6.5%로 대조군(4.2%)에 비해 유의성(p<0.05) 있게 증가하였다. 그리고 장기간 투여군과 병용투여군은 큰 차이가 없었다.

상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 pioglitazone 병용 투여군(0.5 mg/kg)에서 149%로, 장기 투여군(3 및 9일)에서 156-161%로 증가하였다.

그리고 최고혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)과 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 유의성 있는 변화가 없었다.

피오그리타존은 인체의 CYP3A4의 대사작용을 억제한다.<sup>28)</sup> 피오그리타존 병용 및 장기 투여군에서 베라파밀의 혈장 중농도-시간 곡선하 면적과 최고혈중농도가 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였는데 이는 Kim 등<sup>35)</sup>의 토끼에서 나린진이 CYP3A4를 억제하여 베라파밀의 AUC와 C<sub>max</sub>를 증가시켰다는 보고와 Choi 등<sup>36)</sup>의 토끼에서 켈세틴이 CYP3A4를 억제하여 베라파밀의 생체이용률을 증가시켰다는 보고와 일치하였다.

이상의 결과에서 피오그리타존 병용 및 장기 투여 시 대조군에 비해 베라파밀의 최고혈중농도 및 AUC가 증가하여 생체이용률이 유의성 있게 증가된 것은 베라파밀이 CYP3A4의 기질이므로<sup>23,24)</sup> 피오그리타존에 의하여 소장에서 베라파밀의 대사효소인 CYP3A4의 활성이 억제되어 베라파밀의 흡수를 증가시킨 것으로 사료된다. 본 실험의 흰쥐에서 얻은 결과를 토대로 임상에서 피오그리타존을 장기투여 시 베라파밀의 약물동태에 미치는 영향을 연구 검토하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 결론

베라파밀 9 mg/kg을 경구 투여한 대조군과 피오그리타존 0.5 mg/kg을 베라파밀 9 mg/kg과 병용 및 장기 투여군의 베라파밀의 약물동태학적 파라메타의 변화를 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 혈장 중 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 대조군에 비해 피오그리타존 병용 및 장기 투여군에서 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.
- 2) 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 대조군에 비해 피오그리타존 병용 및 장기 투여군에서 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.
- 3) 절대생체이용률(AB%)은 대조군에 비해 피오그리타존 병용 및 장기 투여군에서 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.
- 4) 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 pioglitazone 병용 투여군(0.5 mg/kg)에서 149%로, 장기 투여군(3 및 9일)에서 156-161%로 증가하였다.
- 5) 장기간 투여군과 병용 투여군의 약물동태학적 파라미터는 큰 차이가 없었다.

## 참고문헌

1. Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 149-66.
2. Krikler DM, Spurrel RAJ. verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardias. *Postgrad Med J* 1974; 50: 447-53.
3. Gould BA, Mann S, Kieso H, Bala Subramanian V, Raftery EB. The 24-hour ambulatory blood pressure profile with verapamil. *Circulation* 1982; 65: 22-7.
4. Lewis GRJ, Morley KD, Lewis BM, Bones PJ. The treatment of hypertension with verapamil. *N.Z. Med J* 1978; 87: 351-4.
5. Schomerus M, Spiegelhaider B, Stieren B, Eichelbaum M. Physiologic disposition of verapamil in man. *Cardiovasc Res* 1976; 10: 605-12.
6. Neugebauer G. Comparative cardiovascular actions of verapamil and its major metabolites in the anesthetized dog. *Cardiovasc Res* 1978; 12: 247-54.
7. Eichelbaum M, Remberg EG, Schomerus M, Dengler HJ. The metabolism of D,L( $^{14}C$ ) verapamil in man. *Drug Metab Dispos* 1979; 7: 145-8.
8. Eichelbaum M, Mikus G, Vogelgesang B. Pharmacokinetics of (+)-,(-)- and ( $\pm$ )-verapamil after intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 453-8.
9. Woodcock BG, Rietbrock I, Voehringer H, Rietbrock N. Verapamil disposition in liver disease and intensive-care patients: kinetics, clearance and apparent blood flow relationships. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 27-34.
10. Eichelbaum M, Albrecht M, Kliems K, Schafe K, Somogyi A. Influence of mesocaval shunt surgery on verapamil kinetics, bioavailability and response. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 527-9.
11. Schwartz JB, Abernethy DR, Taylor AA, Mitchel JR. An investigation of the cause of accumulation of verapamil during regular dosing in patients. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 512-6.
12. Freedman SB, Richmond DR, Ashley JJ, Kelly DT. Verapamil kinetics in normal subjects and patients with coronary artery spasm. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 644-52.
13. Eichelbaum M, Birkel P, Grube E, Gutgemann U, Somogyi A. 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* 1980; 58: 919-25.
14. Mikus G. Die Anwendung eines mit stabilen isotopen markierten Arzneimittels zur simultanen Bestimmung der relativen biologischen Verfügbarekeit einer verapamil retard. Thesis, University of Bonn 1985.
15. Dominic JA, Bourne DWA, Tan TG, Kirsten EB, McAllister RG. The pharmacology of verapamil. III. Pharmacokinetics in normal subjects after intravenous drug administration. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 25-38.
16. McAllister RG. Clinical pharmacology of slow channel blocking agents. *Pro Cardiovasc Dis* 1982; 25: 83-102.
17. McGowan FX, Reiter MJ, Pritchett ELC, Shand DG. Verapamil plasma binding: Relationship to  $\alpha_1$ -acid glycoprotein and drug efficacy. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 485-90.
18. Keefe DL, Yee YG, Kates RE. Verapamil protein binding in patients and in normal subjects. *Clin Pharm Ther* 1981; 29: 21-6.
19. Loi CM, Rollins DE, Dukes GE, Peat MA. Effect of cimetidine on verapamil disposition. *Clin Pharm Ther* 1985; 37: 654-7.
20. Johnson LM, Lankford SM, Bai SA. The influence of cimetidine on the pharmacokinetics of the enantiomers of verapamil in the dog during multiple oral dosing. *J Vet Pharmacol Ther* 1995; 18: 117-23.
21. Ho PC, Ghose K, Saville D, Wanwimolruk S. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil enantiomers in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 693-8.

22. Fuhr U, Muller-Peltzer H, Kern R, Harder S. Effect of grapefruit juice and smoking on verapamil concentration steady state. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 45-53.
23. Sandstrom R, Karlsson A, Knutson L, Lennernas H. Jejunal absorption and metabolism of R/S-verapamil in humans. *Pharm Res* 1998; 15: 856-62.
24. Wachter VJ, Wu CY, Benet LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome p450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. *Mol Carcinog* 1995; 13: 129-34.
25. Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, Wight JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2001; 23: 1792-823.
26. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995; 270: 12953-6.
27. Lowell BB. PPAR gamma: an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell* 1999; 99: 239-42.
28. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 377-89.
29. Walsky RL, Gaman EA, Obach RS. Examination of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 68-78.
30. Sahi J, Black CB, Hamilton GA, Zheng X, Jolley S, Rose KA, Gilbert D, LeCluyse EL, Sinz MW. Comparative effects of thiazolidinediones on in vitro P450 enzyme induction and inhibition. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 439-46.
31. Kajosaari LI, Jaakkola T, Neuvonen PJ, Backman JT. Pioglitazone, an in vitro inhibitor of CYP2C8 and CYP3A4, does not increase the plasma concentrations of the CYP2C8 and CYP3A4 substrate repaglinide. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 217-23.
32. Choi DH, Chang KS, Hong SP, Choi JS, Han HK. Effect of atorvastatin on the intravenous and oral pharmacokinetics of verapamil in rats. *Biopharm Drug Dispos* 2008; 29: 45-50.
33. Wittayalertpanya S, Chompootaweep S, Thaworn N. The pharmacokinetics of pioglitazone in Thai healthy subjects. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 2116-22.
34. 식품의약품안전청, 국립독성연구소, 생물학적동등성시험 표준지침. 식품의약품안전청, 2003; pp: 142-6.
35. Kim HJ, Choi JS. Effects of naringin on the pharmacokinetics of verapamil and one of its metabolites, norverapamil, in rabbits. *Biopharm. Drug Dispos* 2005; 26: 295-300.
36. Choi JS, Han HK. The effect of quercetin on the pharmacokinetics of verapamil and its major metabolite, norverapamil, in rabbits. *J. Pharm. Pharmacol* 2004; 56: 1537-42.