

베라파밀과 퀘세틴의 토끼에서의 약물동태학적 상호작용

최준식[†] · 범진필^{*}

조선대학교 약학대학, *조선간호대학
(2003년 12월 19일 접수 · 2004년 1월 27일 승인)

Pharmacokinetic Interaction between Verapamil and Quercetin in Rabbits

Jun Shik Choi[†] and Jin Pil Burm^{*}

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

*Chosun Nursing College, Gwangju 501-140, Korea

(Received December 19, 2003 · Accepted January 27, 2004)

ABSTRACT—The pharmacokinetics of orally administered verapamil (10 mg/kg) was studied in six rabbits after 20 min pretreatment with quercetin and coadministration of quercetin (2.0 mg/kg, 10 mg/kg and 20 mg/kg, respectively). Pretreatment with quercetin significantly ($p < 0.01$, $p < 0.05$) increased the plasma concentration of verapamil. However, coadministration of quercetin showed no significant effect on the pharmacokinetic parameters of verapamil. The elimination rate constant (K_{el}) of verapamil pretreated with quercetin (10 mg/kg and 20 mg/kg) was significantly ($p < 0.05$) reduced compared with control. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and the peak concentration (C_{max}) of verapamil pretreated with quercetin (2.0 mg/kg, 10 mg/kg and 20 mg/kg) were increased significantly ($p < 0.01$, $p < 0.05$) compared with control. Pretreatment with quercetin (2.0 mg/kg, 10 mg/kg and 20 mg/kg) significantly ($p < 0.01$, $p < 0.05$) increased the relative bioavailability of verapamil to 159–219%. These results suggest that quercetin alters disposition of verapamil by inhibition of P-glycoprotein efflux pump and its first-pass metabolism. The dosage of verapamil should be adjusted when it is administered chronically with quercetin in a clinical situation.

Key words—Verapamil, Quercetin, Pretreatment, Pharmacokinetics, Bioavailability, P-glycoprotein, First-pass metabolism

베라파밀(verapamil)은 먼저 소개된 칼슘길항약으로 칼슘이온통로와 결합하여 세포 내로 칼슘이온유입을 차단함으로써 세동맥 평활근의 이완을 일으킨다.¹⁾ 이것이 말초혈관저항을 감소시키고 혈압저하를 일으켜 고혈압, 부정맥 및 관상동맥질환 치료제로 빈번하게 사용된다.²⁻⁴⁾

이 약물은 위장관에서 신속하게 흡수되지만, 간에서 초회 통과효과를 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 반감기(terminal elimination half-life)는 3–5시간이며, 간추출율(hepatic extraction ratio)은 경구투여시 생체이용률이 매우 낮고 약 0.8로 간혈류량에 따라 전신 클리어런스(total body clearance)가 변화 받는다.^{9,10)} 반복 경구투여시 베라파밀의 클리어런스가 감소

하고 단독투여시 보다 생체이용률이 증가하는데 이는 간대사가 포화되었기 때문으로 이로 인해 장기간 경구투여시 다양한 약물동태를 보인다고 한다.¹¹⁻¹⁴⁾ 베라파밀은 전신 조직으로 광범위하게 분포하여 정상인에서 160–380 L 정도의 분포용적을 나타내며,^{15,16)} 혈장 단백질결합은 다른 염기성 약물처럼 α_1 -산 당단백질 및 알부민과 80–90%가 결합한다.^{17,18)}

다른 약물이 베라파밀의 약물동태에 영향을 준 연구로는, 칼슘길항제의 클리어런스는 간혈류량에 크게 의존하므로 간혈류량에 영향을 주는 약물에 의해 베라파밀의 약물동태가 변화될 수 있다는 연구가 있다. Loi 등¹⁹⁾과 Johnson 등²⁰⁾은 시메티딘이 베라파밀의 간대사를 억제하여, 베라파밀의 클리어런스를 감소시키고, 소실 반감기를 증가시킨다고 보고하였으나, Wing 등²¹⁾ 및 Abernethy 등²²⁾은 약물동태에 큰 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. Ho 등²³⁾과 Fuhr 등²⁴⁾은 자몽주스가 베라파밀의 간대사를 억제하여, 베라파밀의 AUC와 생체이용률을 증가시킨다고 보고하였으나, Zaidensten 등²⁵⁾은 약물동태에 큰 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 그밖에 아스피린,²⁶⁾ 미다졸람²⁷⁾ 및 세프트리악손과 클린다마이신²⁸⁾과의 상호작용이 보고되어 있다.

그리고 베라파밀은 p-당단백질 및 cytochrome p-450

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)230-6365, E-mail : jschoi@chosun.ac.kr

3A(CYP3A)의 저해제 또는 기질로 보고되어 있다.^{29,30)} 즉 베라파밀은 소장내에서의 흡수는 *P*-당단백질과 CYP3A 인 해 감소된다고 보고하였다.

퀘세틴(quercetin)은 각종 과일과 야채에 존재하는 대표적인 플라보노이드(flavonoid)이다. 플라보노이드는 flavone, flavanol, flavanol, flavanone, isoflavone, anthocyanidin 등으로 분류되며, glycosides linkage에 의해 대부분 phenolic groups가 결합된 glycosides로 존재하고 있다.^{31,32)}

인체실험 결과를 보면 퀘세틴을 경구투여 시 약 20%가 흡수되며 소실반감기는 25시간으로 보고되었다.³³⁾ 퀘세틴은 항산화작용, 항암작용, 항바이러스작용, *P*-당단백질과 cytochrome P450(CYP)의 억제작용, apoptosis 유도작용, protein kinase C 억제작용, histamine 유리 억제작용, cell cycle modulation, angiogenesis 억제 및 angiotensin converting enzyme 억제작용 등 다양한 생리적 효과를 나타낸다.^{34,39)}

퀘세틴의 항산화작용은 phenolic hydroxyl groups가 free radical류와 반응하여 과산화활성이 상대적으로 약한 phenoxy radicals을 생성함으로써 나타낸다. 퀘세틴은 *P*-당단백질 배출펌프에 대하여 억제작용을 나타낸다고 보고되어 있다. *In vitro* 실험에서 퀘세틴이 adriamycin의 유방암 세포에 대한 항암작용을 증가시킨다고 하고,⁴⁰⁾ rhodamine-123에 대해 *P*-당단백질의 배출작용을 억제하며 rhodamine-123의 간세포 내로의 유입을 증가시킨다고 보고되어 있다.⁴¹⁾

플라보노이드는 각종 CYP의 억제제로서도 작용한다고 보고되어 있다. 퀘세틴은 CYP 3A4를 억제하여 흰쥐에서 퀴닌과 병용 경구투여시 퀴닌의 생체이용률을 증가시키고⁴²⁾ 파크리타셀의 주 대사물질인 6 α -hydroxytaxel 등을 생성하는 CYP 3A와 CYP 2C8를 억제하는 작용이 있다고 보고되어 있다.^{43,44)} 이상의 사실을 종합해 보면 퀘세틴을 전처리 혹은 동시 경구투여하면 퀘세틴이 베라파밀의 장관막에서의 흡수를 촉진하고, 대사를 억제시켜 베라파밀의 생체이용률을 증가시킬 것이라고 예측할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 퀘세틴의 *P*-당단백질과 cytochrome P450에 대한 억제작용이 베라파밀의 약물동태와 생체이용률에 미치는 영향을 규명하고자, 가토에서 퀘세틴과 베라파밀을 경구 동시투여 및 퀘세틴 전처리 투여시 베라파밀의 체내동태변화를 검토하였다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기

베라파밀과 퀘세틴은 Sigma Co.(St. Louis, MO)의 것을 사용하였으며, acetonitrile은 Merck Co.(Darmstadt, Germany)

의 HPLC 등급을, 내부표준물질인 propranolol은 Sigma Co.의 것을 사용하였으며, triethylamine과 diethylether 및 KH₂PO₄는 Merck Co.(Darmstadt, Germany), 인산, 수산화 나트륨은 Junsei Co.(Tokyo, Japan)의 것을 사용하였다.

기기로는 Waters사의 HPLC 1515 series를, 질소기류증발장치(dry thermo bath)는 Rikakikai Co., Ltd.(Tokyo, Japan), 교반기는 Scientific Industries, INC.(Bohemia, N.Y., USA), 원심분리기는 Hanil Science Industrial Co., Ltd.(Inchun, Korea), 초원심분리기는 National Labnet Co.(USA), 등속주입 펌프는 Orion Research Inc.(Boston, U.S.A)것을 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand white계 웅성 토끼를 1군을 6마리씩으로, 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄으로 4 ml/kg을 피하 주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 주사용 생리식염수에 녹인 헤파린(75 IU/ml)을 등속주입펌프를 통해 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 등속주입펌프로 귀정맥을 통해 보충해 주었다.

실험동물 전처리

대조군(control)은 베라파밀 10 mg/kg를 경구투여하였다. 퀘세틴 동시투여군(coadministration)은 퀘세틴 2.0 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg과 베라파밀 10 mg/kg를 증류수에 용해시켜 카테터를 통해 동시에 경구투여하였다. 전처리군(pretreatment)은 퀘세틴 2.0 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg을 각각 경구투여한 후 15분 후에 베라파밀 10 mg/kg를 경구투여하였다. 정맥주사투여군(I.V.)은 베라파밀 2 mg/kg를 귀정맥으로 서서히 투여하였다.

혈액채취는 경구투여 후 0, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12 및 24 시간에서 그리고 정맥투여는 0, 0.017, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 시간에서 각각 1.5 ml를 채취하여 13,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장 0.5 ml를 취해 분석시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

혈장중 베라파밀 분석

혈장중 베라파밀 농도는 생물학적동등성시험 표준안⁴⁵⁾의 방법에 따라 측정하였다. 혈장 0.5 ml에 내부표준물질(propranolol HCl 400 ng/ml) 100 μ l와 2 N NaOH 50 μ l를 넣고 교반기로 30초간 혼합시켰다. Diethylether 6 ml를 가해 2분간 교반기로 추출하고 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다.

유기용매층 5 ml를 취해 35°C 질소기류하에서 증발시킨 후 이동상 250 μl를 넣어 교반기로 2분간 용해시킨 후 5분간 원심분리 한 다음 50 μl을 HPLC에 주입하여 측정하였다. HPLC 분석을 위해 사용한 Column은 옥틸실릴화 한 실리카 겔을 충전한 Kromasil KR 100-5C8 (5 μm, 4.6 × 150 mm), 이동상은 0.05 M KH₂PO₄ (pH=4.0는 0.05% triethylamine 과 20% phosphoric acid으로 조절함) : Acetonitrile=70 : 30 (v/v), 형광파장은 Ex: 280 nm, Em: 310 nm에서 그리고 유량은 1.5 ml/min로 사용하였다.

위 방법으로 측정한 공 혈장에서의 크로마토그램은 내부 표준물질과 베라파밀 및 그 주 대사체인 norverapamil은 혈장 성분에 의해 방해받지 않고 양호하게 분리되었다.

혈장중 검량곡선은 베라파밀 2, 10, 20, 50, 100, 200, 400 ng/ml 해당량을 공혈장 0.5 ml에 넣은 후 vortex로 1 분간 혼합한 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하였다. 이렇게 작성한 검량선은 $y=0.036x - 0.266(r=0.999)$ 으로 좋은 직선성을 나타내었다. 얻어진 각 검체의 크로마토그램 으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 베라파밀의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 베라파밀 농도를 구하였다.

베라파밀 약물동태학 분석

베라파밀의 약물동태는 모델 비의존적인 Lagrange 방법을 이용한 LAGRAN computer program⁴⁶⁾을 사용하여 해석하여 약물동태 파라메타를 구하였다. 무한대까지의 혈장중농도 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 사다리꼴공식에 의해 계산하였다. 최고혈중농도 (C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 소실속도정수(K_{el})는 배설상의 혈장중농도를 회귀분석에 의해 그리고 반감기(t_{1/2})는 0.693/K_{el}로 구했다.

그리고 절대생체이용률(F_{a,b})은 정맥투여(2 mg/kg)군의 AUC에 대한 경구동시투여(10 mg/kg)군과 전처리군 AUC의 백분율로 구했으며(공식 참조), 상대생체이용률(F_{r,b})은 대조군의 AUC에 대한 동시투여군과 전처리군 AUC의 백분율로 구했다.

$$F_{a,b} = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{i.v}} \times \frac{Dose_{i.v}}{Dose_{oral}} \times 100 \%$$

통계 처리

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

실험 결과

베라파밀의 혈장농도

베라파밀 대조군, 동시투여군, 전처리투여군 및 정맥투여

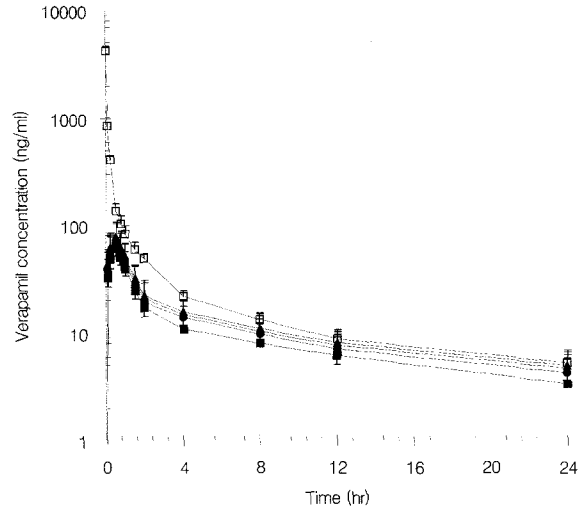


Figure 1—Mean plasma concentration of verapamil after oral administration of verapamil (10 mg/kg) coadministered with quercetin and after intravenous administration of verapamil (2 mg/kg) in rabbits. (●), Control (verapamil 10 mg/kg) (▲), Coadministered with quercetin 2.0 mg/kg (△), Coadministered with quercetin 10 mg/kg (■), Coadministered with quercetin 20 mg/kg (□), I.V. (verapamil 2 mg/kg)

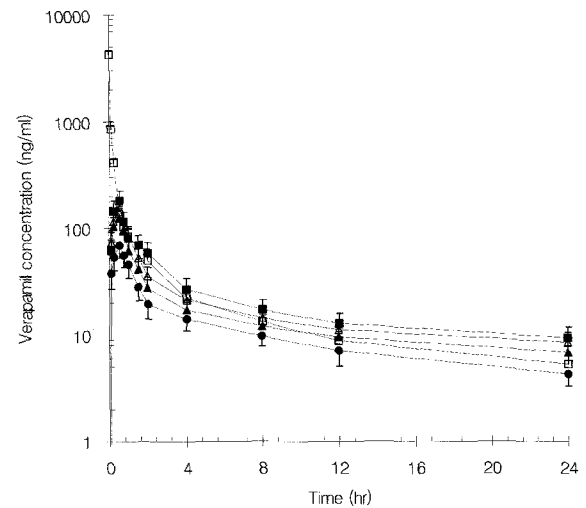


Figure 2—Mean plasma concentration of verapamil after oral administration of verapamil (10 mg/kg) pretreated with quercetin (10mg/kg) and after intravenous administration of verapamil (2 mg/kg) in rabbits. (●), Control (verapamil 10 mg/kg) (▲), Pretreated with quercetin 2.0 mg/kg (△), Pretreated with quercetin 10 mg/kg (■), Pretreated with quercetin 20 mg/kg (□), I.V. (verapamil 2 mg/kg)

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Verapamil after Oral Administration of Verapamil (10 mg/kg) Coadministered with Quercetin in Rabbits

Parameters	Verapamil Control	Quercetin Coadministration			Verapamil 2 mg/kg I.V
		2.0 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	
K_{el} (hr^{-1})	0.058 ± 0.013	0.057 ± 0.014	0.0560 ± .014	0.056 ± 0.014	0.069 ± 0.016
$t_{1/2}$ (hr)	11.9 ± 2.8	12.3 ± 3.2	12.4 ± 3.1	12.4 ± 3.3	9.9 ± 2.4
C_{max} (ng/ml)	68.5 ± 16.4	78.8 ± 21.1	73.1 ± 16.0	65.5 ± 16.4	—
T_{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	—
$AUC^{0 \rightarrow 24}$ (ng/ml · hr)	318 ± 71	378 ± 86	349 ± 72	302 ± 67	701 ± 149**
$F_{a,b}$ (%)	9.1 ± 2.0	10.8 ± 2.3	10.0 ± 2.1	8.6 ± 1.9	100
$F_{r,b}$ (%)	100	119	110	95	—

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

K_{el} : elimination rate constant

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

C_{max} : peak concentration

T_{max} : time to reach peak concentration

$AUC^{0 \rightarrow 24}$: area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hr

$F_{a,b}$: absolute bioavailability, ratio(%) of AUC after oral (10 mg/kg) and intravenous administration (2 mg/kg)

$F_{r,b}$: relative bioavailability, ratio(%) of AUC with quercetin coadministration to $AUC_{control}$.

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Verapamil after Oral Administration of Verapamil (10 mg/kg) Pretreated with Quercetin in Rabbits

Parameters	Verapamil Control	Quercetin Pretreatment			Verapamil 2 mg/kg I.V
		2.0 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	
K_{el} (hr^{-1})	0.058 ± 0.013	0.044 ± 0.010	0.042 ± 0.008*	0.041 ± 0.007*	0.069 ± 0.015
$t_{1/2}$ (hr)	11.9 ± 2.8	15.8 ± 4.8	16.5 ± 3.2*	16.7 ± 3.3*	9.9 ± 2.4
C_{max} (ng/ml)	68.5 ± 16.4	124.5 ± 29.8*	142.7 ± 35.3**	181.0 ± 44.1**	—
T_{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	—
$AUC^{0 \rightarrow 24}$ (ng/ml · hr)	318 ± 68	505 ± 94*	615 ± 129*	768 ± 151**	701 ± 149
$F_{a,b}$ (%)	9.1 ± 2.0	14.4 ± 2.5	17.6 ± 3.6	21.9 ± 4.5	100
$F_{r,b}$ (%)	100	159	193	219	—

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

K_{el} : elimination rate constant

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

C_{max} : peak concentration

T_{max} : time to reach peak concentration

$AUC^{0 \rightarrow 24}$: area under the plasma concentration-time curve from 0 – 24 hr

$F_{a,b}$: absolute bioavailability, ratio(%) of AUC after oral (10 mg/kg) and intravenous administration (2 mg/kg)

$F_{r,b}$: relative bioavailability, ratio(%) of AUC with quercetin pretreatment to $AUC_{control}$.

군의 평균혈장농도 추이는 Figure 1과 2와 같았으며, 각 약물동태학 파라메타는 Table I과 II와 같았다. 정맥투여 후 베라파밀의 혈장농도 추이는 2개의 지수함수 소실형태를 나타내고 있었으며, 대조군에 비해 전처리투여군의 평균혈장중농도는 유의성 있게 증가하였으나 동시투여군은 유의성 있는 차이가 없었다.

베라파밀의 약물동태학적 파라메타

켈세틴 전처리투여군(10 mg/kg과 20 mg/kg)에서 베라파밀의 소실속도정수(K_{el})는 유의성($p < 0.05$)있게 감소하여 반감기가 대조군에서 11.9 ± 2.8 hr에서 16.5 ± 3.2 hr와 16.7 ± 3.3

hr로 각각 유의성($p < 0.05$) 있게 연장되었다. 그러나 켈세틴 동시투여는 베라파밀의 모든 약물동태학적 파라메타에 유의성 있는 영향을 미치지 못했다.

최고혈중농도(C_{max})는 대조군에서 68.5 ± 16.4 ng/ml, 켈세틴 전처리투여군(2.0 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg)에서 각각 124.5 ± 29.8 ng/ml, 142.7 ± 35.3 ng/ml 및 181.0 ± 44.1 ng/ml로 유의성 있게 ($p < 0.05$, $P < 0.01$) 증가하였으나, 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 유의성 있는 차이가 없었다.

혈장중농도곡선하면적(AUC)는 대조군에서 318 ± 68 ng/ml · hr, 켈세틴 전처리투여군(2.0 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg)에서 각각 505 ± 94, 615 ± 129 및 768 ± 151 ng/ml · hr로

유의성 있게 증가하여 상대생체이용률이 대조군에 비해 각각 159, 193 및 219%로 증가하였다.

베라파밀 정맥주사 투여시 소실속도정수는 $0.069 \pm 0.015 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며 반감기는 $9.9 \pm 2.4 \text{ hr}$ 로 경구투여 대조군과 유사하였다. 정맥투여 AUC에 대한 경구투여 대조군의 절대생체이용률(F_{ab})은 $9.1 \pm 2.0\%$ 로 매우 낮았다.

대조군에 비해 퀘세틴 전처리투여군에서 베라파밀의 최고혈중농도(C_{max}) 증가, 혈중농도 곡선하면적(AUC)이 증가하여 상대생체이용률이 159-219%로 유의성 있게 증가하였다. 그러나 퀘세틴 동시투여군에서는 베라파밀의 모든 약물동태학적 파라메타에 유의성 있는 영향을 미치지 못했다.

퀘세틴 전처리투여군(10 mg/kg과 20 mg/kg)에서 베라파밀의 최고혈장농도가 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였는데 이는 Soambia 등⁴⁰⁾과 Choi 등⁴¹⁾이 퀘세틴이 P-당단백질의 배출작용을 억제한다는 보고와 Endicott 등⁴⁷⁾이 P-당단백질은 세포막과 장관막에서 배출작용을 한다고 보고한 것 같이, 경구투여된 퀘세틴이 P-당단백질을 억제하여 베라파밀의 흡수를 증대시켜 베라파밀의 혈장농도가 높아진 것으로 사료되었다. 최근 Choi 등⁴⁸⁾이 퀘세틴이 P-당단백질의 작용을 억제하여 파크리타셀의 생체이용률을 증가시킨다는 내용과도 일치하였다. 소실속도정수(K_d)가 퀘세틴 전처리투여군(10 mg/kg과 20 mg/kg)에서 각각 대조군에 비해 유의성 있게 감소하여 반감기가 대조군에서 $11.9 \pm 2.8 \text{ hr}$, 퀘세틴 전처리투여군(10 mg/kg과 20 mg/kg)에서 각각 16.5 ± 3.2 와 $16.7 \pm 3.03 \text{ hr}$ 로 약 1.4배 유의성 있게 연장되었다.

이는 퀘세틴은 CYP 3A4를 억제하여 퀴닌과 병용경구투여시 퀴닌의 생체이용률을 증가시켰다는 보고와⁴²⁾ 6 α -hydroxytaxel등을 생성하는 CYP 3A와 CYP 2C8를 억제하여 혈중농도가 증가하였다는 보고와도 일치하였다.^{43,44)} 이처럼 베라파밀의 AUC는 퀘세틴 전처리투여군에서 유의성 있게 증가하여 그 상대생체이용률이 대조군에 비해 159-219% 증가하였다.

베라파밀 정맥주사 투여시 소실속도정수는 $0.069 \pm 0.015 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며, 반감기는 $9.9 \pm 2.4 \text{ hr}$ 로 경구투여 대조군과 유사하였다. 정맥투여 AUC에 대한 경구투여 대조군의 절대생체이용률(F_{ab})은 $9.1 \pm 2.0\%$ 로 매우 낮았다. 여러 보고⁶⁻⁸⁾에 의하면 베라파밀의 생체이용률이 10-20%로 낮은 이유는 흡수된 후 간에서 초회통과효과를 받아 대사되기 때문인 것으로 알려져 있다.

Ho 등²³⁾은 자몽주스(퀘세틴 함유)가 베라파밀의 간대사를 억제하여, 베라파밀의 AUC를 1.36배 증가시키지만 반감기와 신클리어런스에는 영향을 미치지 않는다고 보고하였으며, Fuhr 등²⁴⁾도 자몽주스가 베라파밀의 AUC를 1.45배 그리고

최고혈중농도를 1.63배 증가시켰다고 보고하였으나 Zaidensten 등²⁵⁾은 베라파밀의 약물동태에 큰 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 그러나 Hsiu 등⁴⁹⁾은 최근 연구에서 흰쥐와 돼지에서 퀘세틴(50 mg/kg) 동시투여가 cyclosporin의 생체이용률을 오히려 43-56% 감소시켰다는 반대의 보고를 하였다. 본 논문에서도 동시조제 및 동시투여군에서 퀘세틴 저농도에서는 베라파밀의 혈장농도, AUC와 C_{max} 등이 증가되었으나, 퀘세틴의 고농도에서는 감소되는 경향을 보였다. 이런 결과는 퀘세틴이 파크리타셀 또는 베라파밀 등과 약간의 흡착이 초래되므로 퀘세틴의 작용발현시간 지연 등이 고려될 수 있다고 사료된다.⁴⁸⁾

이상의 결과에서 퀘세틴의 전처리투여(2.0 mg/kg, 10 mg/kg and 20 mg/kg)시 대조군에 비해서 베라파밀의 최고혈장농도 및 AUC가 증가하여 생체이용률이 유의성 있게 증가된 것은 베라파밀이 P-당단백질 및 cytochrome P-450 3A4의 기질이므로,^{29,30)} 퀘세틴에 의한 소장에서 P-당단백질의 억제와 베라파밀의 대사효소인 cytochrome P-450 3A4의 억제에 의하여 베라파밀의 흡수증가와 초회통과효과를 감소시켰기 때문인 것으로 사료되었다.

결 론

베라파밀 10 mg/kg을 경구투여한 대조군과 퀘세틴 2.0, 10 및 20 mg/kg을 베라파밀 10 mg/kg과 동시에 경구투여한 동시투여군 및 퀘세틴 2.0, 10 및 20 mg/kg을 경구투여한 20분 후에 베라파밀 10 mg/kg을 경구투여한 전처리투여군의 생체이용률과 약물동태학적 파라메타의 변화를 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 소실속도정수는 퀘세틴 전처리투여군(10 mg/kg과 20 mg/kg)에서 유의성 있게 감소하여 반감기가 대조군에서의 $11.9 \pm 2.8 \text{ hr}$ 에서 $16.5 \pm 3.2 \text{ hr}$ 과 $16.7 \pm 3.3 \text{ hr}$ 으로 유의성 있게 연장되었다.
2. 최고혈중농도는 대조군에서의 $68.5 \pm 16.4 \text{ ng/ml}$ 에서 퀘세틴 전처리군(2.0 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg)에서 각각 127.5 ± 29.8 , 142.7 ± 35.3 및 $181.0 \pm 44.1 \text{ mg/kg}$ 로 유의성 있게 증가하였다.
3. 혈장중농도곡선하면적은 대조군에서의 $318 \pm 68 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$, 퀘세틴 전처리투여군(2.0 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg)에서 각각 505 ± 94 , 615 ± 129 및 $768 \pm 151 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ 로 유의성 있게 증가하여 상대생체이용률이 대조군에 비해 각각 159, 193 및 219% 증가하였다.
4. 퀘세틴을 동시에 경구투여하였을 때는 베라파밀의 모든 약물동태학적 파라메타에 유의성 있는 영향을 미치지 못했다.

문 헌

- 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 isotopen 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 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 Peat, M. A. 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) L.M.H. Wing, J.O. Miners and K.J. Lillywhite, verapamil disposition effects of sulphinpyrazone and cimetidine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **19**, 385-391 (1985).
- 22) D.R. Abernethy, J.B. Schwartz and E.L. Todd, Lack of interaction between verapamil and cimetidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **38**, 342-349 (1985).
- 23) 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).
- 24) 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).
- 25) R. Zaidenstein, V. Dishy, M. Gips, S. Soback, N. Cohen, J. Weissgarten, A. Blatt and A. Golik, The effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of orally administered verapamil. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 337-340 (1988).
- 26) E. Verzino, B. Kaplan, J.V. Ashley and M. Burdette, verapamil aspirin interaction. *Ann. Pharmacother.*, **28**, 536-7 (1994).
- 27) D. Orszulak-Michalak, A.K. Wiktorowska-Owczarek and J. Owczarek, Influence of midazolam on pharmacokinetics of verapamil in rabbits. *Pol. J. Pharmacol.*, **54**, 501-506 (2002).
- 28) R.A. Lugo, and M.C. Nahata, verapamil interaction with ceftriaxone and clindamycin. *Ann. Pharmacother.*, **27**, 877-80 (1993).
- 29) 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).
- 30) V.J. Wachter, 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).

- 31) V. Cody, Plant flavonoids in biology and medicine. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **213**, 233-239 (1986).
- 32) V. Cody, Plant flavonoids in biology and medicine, part . *Prog Clin. Biol. Res.*, **280**, 111-120 (1988).
- 33) P.C.H. Hollman, M.V.D. Gaag and M.J.B. Mengelers, Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.*, **62**, 1276-1282 (1995).
- 34) U. Takahama, Inhibition of lipoxygenase-dependent lipid peroxidation by quercetin: mechanism of antioxidative function. *Phytochemistry*, **24**, 1443-1446 (1985).
- 35) E.N. Frankel, J.B. German, E. Parks and J.E. Kinsella, Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *The Lancet.*, **341**, 454-457 (1993).
- 36) M.T. Murray, Quercetin: Nature's antihistamine. *Better Nutrition*, **60**, 10-16 (1998).
- 37) W. Davis, M.S. Lamson, S. Matthew and N.D. Brignall, Antioxidants cancer : Quercetin. *Alternative Medicine Review*, **5**, 196-208 (2000).
- 38) D.R. Ferry, A. Smith, J. Malkhandi, D.W. Fyfe, P.G. deTakats, D. Anderson, J. Baker and D.R. Kerr, Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition. *Clinical Cancer Research*, **2**, 659-668 (1996).
- 39) J. Terao, M. Piskula, C. Rice-Evans and L. Packer, Flavonoids in health and disease, Marcel Dekker, New York: pp. 277-293 (1998).
- 40) G. Soambia, F.O. Ranallett, Panici, P.B. D.R. Vincenzo, G. Bonanno, G. Frrandina, M. Piantelli, S. Bussa, C. Rumi and M. Ciantriglia, 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**, 448-450 (1995).
- 41) C.H. Choi, N. Romiti, F. Cervelli and R. Tongiani, Effect of flavonols on P-glycoprotein activity in cultured rat hepatocytes. *Life Sciences*, **57**, 1741-1750 (1995).
- 42) H. Zhang, C.W. Wong, P.G. Coville and S. Wanwimolruk, Effect of the grapefruit flavonoid naringen on pharmacokinetics of quinine in rats. *Drug Metabol. Drug Interact.*, **17**, 351-363 (2000).
- 43) G.N. Kumar, U.K. Walle and T. Walle, Cytochrome P450 3A-mediated human liver microsomal taxol to 6 alpha-hydroxylation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**, 1160-1165 (1994).
- 44) A. Rahman, K.R. Korzekwa, J. Grogan, F.J. Gonzalez and J.W. Harris, Selective biotransformation of taxol to 6 alpha-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res.*, **54**, 5543-5546 (1994).
- 45) 식품의약품안전청, 국립독성연구소, 생물학적동등성시험 표준지침. 식품의약품안전청, pp. 142-146 (2003).
- 46) M.L. Rocci and W.J. Jusko, LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Programs in Biomedicine*, **16**, 203-209 (1983).
- 47) J.A. Endicott and V. Ling, The biochemistry of P-glycoprotein mediated multidrug resistance. *Ann. Rev. Biochem.*, **58**, 137-171 (1989).
- 48) J.S. Choi, H.K. Choi and S.C. Shin, Enhanced paclitaxel bioavailability after oral administration of paclitaxel or prodrug to rats pretreated with quercetin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* in press (2004).
- 49) S.L. Hsiu, Y.C. Hou, Y.H. Wang, C.W. Tsao, S.F. Su and P.D. Chao, Quercetin significantly decreased cyclosporin oral bioavailability in pigs and rats. *Life Sci.*, **72**, 227-235 (2002).