

Effects of Genistein on the Bioavailability and Pharmacokinetics of Nimodipine in Rats

Chong-ki LEE¹, Ji-won PARK² & Dong-hyun CHOI³ *

¹ Department of Medical Management, Chodang University, Mooan, Republic of Korea

² Analysis Division, Gwangju Regional Office of Food and Drug Safety,
Cheomdangwagi-ro, Buk-gu, Gwangju, 61012, Republic of Korea

³ Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Chosun University, Gwangju, 501-759, Republic of Korea

SUMMARY. The aim of this study was to investigate the effects of genistein on the CYP3A4 activity, P-glycoprotein (P-gp) activity and pharmacokinetics of nimodipine in rats. Genistein inhibited CYP3A4 enzyme activity with 50% inhibition concentration (IC₅₀) of 5.7 μ M. Genistein significantly enhanced the cellular accumulation of rhodamine 123 in MCF-7/ADR cells overexpressing P-gp. Compared to the oral control group, the area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-∞}) and the peak plasma concentration (C_{max}) of nimodipine were significantly increased by genistein. The AUC of nimodipine after intravenous administration was significantly increased compared to the control group. The increased bioavailability (AUC_{0-∞} and C_{max}) of nimodipine in the presence of genistein may be mainly due to the inhibition of both the P-gp-mediated efflux transporter in the small intestine and CYP3A4-mediated metabolism in the small intestine or liver or both.

RESUMEN. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de genisteína sobre la actividad del CYP3A4, la actividad de glicoproteína-P (P-gp) y la farmacocinética de nimodipina en ratas. Genisteína inhibió la actividad de la enzima CYP3A4 con una concentración de inhibición del 50% (IC₅₀) de 5,7 μ M y aumentó significativamente la acumulación celular de rodamina 123 en células MCF-7/ADR, sobreexpresando P-gp. En comparación con el grupo de control oral, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{0-∞}) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de nimodipina aumentaron significativamente con la genisteína. El AUC de nimodipina después de la administración intravenosa aumentó significativamente en comparación con el grupo control. El aumento de la biodisponibilidad (AUC_{0-∞} y C_{max}) de nimodipina en presencia de genisteína puede deberse principalmente a la inhibición tanto del transportador de eflujo mediado por P-gp en el intestino delgado como del metabolismo mediado por CYP3A4 en el intestino delgado o hígado o ambos.

KEY WORDS: bioavailability, CYP3A4, genistein, nimodipine, P-gp, pharmacokinetics, rats.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: dhchoi@chosun.ac.kr