



Species-Dependent Drug-Drug Interaction between Irinotecan and Anti-Diabetes Drug Gomisin J

Xin-Jian HAN *, Xiu-Yan SUN, & Shuai SHI

Central Hospital of Zaozhuang Mining Group,
Zaozhuang, 277000, China

SUMMARY. Species difference for gomisin J-irinotecan interaction was determined through determining the inhibition of gomisin J towards the glucuronidation of the active substance of irinotecan SN-38 in liver microsomes obtained from different species, including human (HLMs), mice (MLMs), and rat (RLMs). Gomisin J (100 μ M) was firstly used to screen the inhibition capability of gomisin J towards the glucuronidation reaction of SN-38 in HLMs, MLMs, and RLMs incubation system. In HLMs and MLMs incubation system, gomisin J exhibited strong inhibition towards the glucuronidation of SN-38. However, in RLMs incubation system, the inhibition capability is weaker than that in HLMs and MLMs incubation systems. Furthermore, the inhibition kinetic type and parameter were determined. Gomisin J competitively inhibited the glucuronidation of SN-38, and noncompetitively inhibited the glucuronidation of SN-38. The fitting equation in second plot was $y = 0.006x + 0.0707$ and $y = 0.0109x + 0.0032$ for the inhibition of gomisin J towards the glucuronidation of SN-38 in HLMs and MLMs incubation system. Using these two equations, the inhibition kinetic parameters were calculated to be 11.8 and 0.3 μ M. In conclusion, mice is a more suitable animal model to study gomisin J-irinotecan interaction in human than rat model. However, given that different inhibition type existed for mice and human liver microsomes, it should be paid much caution when using mice as the prediction animal model for gomisin J-irinotecan interaction study for human.

RESUMEN. Se determinó la diferencia entre especies para la interacción gomisin J-irinotecan a través de la determinación de la inhibición de gomisin J a la glucuronidación de la sustancia activa SN-38 del irinotecan en microsomas de hígado obtenidos de diferentes especies, incluyendo humanos (HLMs), ratones (MLMs) y ratas (RLMS). Se utilizaron 100 μ M de gomisin J para examinar la capacidad de inhibición de gomisin J hacia la reacción de glucuronidación de SN-38 en HLMs, MLMs y RLMS. En HLMs y MLMs, Gomisin J exhibió una fuerte inhibición hacia la glucuronidación de SN-38. Sin embargo, en RLMS la capacidad de inhibición es más débil. Además, se determinaron el tipo y el parámetro de cinética de inhibición. Gomisin J inhibe competitivamente y no competitivamente la glucuronidación de SN-38. La ecuación de ajuste en segundo gráfico fue $y = 0.006x + 0.0707$ e $y = 0.0032 + 0.0109x$ para la inhibición de gomisin J hacia la glucuronidación de SN-38 en HLMs y MLMs. Mediante el uso de estas dos ecuaciones, se calcularon los parámetros cinéticos de inhibición, que resultaron ser 11,8 y 0,3 μ M. En conclusión, los ratones son un modelo animal más adecuado para estudiar la interacción gomisin J-irinotecan en humanos que el modelo de rata. Sin embargo, dada la existencia de diferentes tipos de inhibición para ratones y microsomas hepáticos humanos, debe prestarse mucha precaución al usar ratones como modelo animal para la predicción de la interacción gomisin J-irinotecan para el hombre.

KEY WORDS: drug-drug interaction, gomisin J, irinotecan, species difference.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: hanxinjian123456@163.com