

## Selecting a Suitable Animal Model to Predict the Co-Administration Risk Between Lapatinib and Irinotecan

Meng XU<sup>1</sup>, Xu GUO<sup>1</sup>, Ren-Wu LIU<sup>1,\*</sup> & Dan QIAO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Dalian Municipal Central Hospital Affiliated of Dalian Medical University, No.826, Xinan Road, Dalian, China*

<sup>2</sup> *Changhai Hospital of Shanghai*

**SUMMARY.** Selecting a suitable animal model to evaluate lapatinib-irinotecan interaction in human is very important and necessary. The inhibition of lapatinib on the glucuronidation of SN-38 was determined in the liver microsomes from human (HLM), monkey (MLM), rat (RLM), and mice (MyLM). Lapatinib 10  $\mu$ M inhibited the glucuronidation of SN-38 by over 80% ( $p < 0.001$ ) in the HLM incubation system. The similar inhibition extent of lapatinib on the glucuronidation of SN-38 was observed for MyLM incubation system. In RLM and MLM incubation mixture, lapatinib exerted weaker inhibition on the glucuronidation of SN-38. Competitive inhibition of lapatinib on the glucuronidation of SN-38 was observed in MyLM incubation system, and noncompetitive inhibition of lapatinib on the glucuronidation of SN-38 was found in RLM and MLM incubation system. In conclusion, from the perspective of inhibition extent, monkey is suitable animal model for evaluating lapatinib-irinotecan interaction in human. However, from the inhibition kinetic type, mice and rat are the suitable animal model for evaluating lapatinib-irinotecan interaction in human.

**RESUMEN.** La selección de un modelo animal adecuado para evaluar la interacción lapatinib en irinotecan en humanos es muy importante y necesaria. La inhibición de lapatinib en la glucuronidación de SN-38 se determinó en los microsomas de hígado humano (HLM), de mono (MLM), rata (RLM) y ratones (MyLM). Lapatinib 10  $\mu$ M inhibe la glucuronidación de SN-38 en más del 80% ( $p < 0,001$ ) en el sistema de incubación HLM. Se observó un grado de inhibición similar de lapatinib en la glucuronidación de SN-38 para el sistema de incubación de MyLM. En RLM y MLM lapatinib ejerce una inhibición más débil en la glucuronidación de SN-38. Se observó una inhibición competitiva de lapatinib en la glucuronidación de SN-38 en el sistema de incubación MyLM, pero en el sistema de incubación RLM y MLM se encontró que la inhibición de lapatinib en la glucuronidación de SN-38 era no competitiva. En conclusión, desde la perspectiva de la extensión de inhibición, el mono es el modelo animal adecuado para la evaluación de la interacción lapatinib-irinotecan en humanos, pero desde el tipo de inhibición tipo cinética, ratones y ratas son el modelo animal adecuado.

**KEY WORDS:** irinotecan, lapatinib, liver microsomes, SN-38, species difference.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* liurenwudalian@126.com