

Evaluation of the Inhibition of Ear-Nose-Throat (ENT) Diseases Treatment Drug Mecobalamin on Drug-Metabolizing Enzymes (DMEs)

Liao-Zhi CHEN & Xiao-Hui LI *

Department of Ear-Nose-Throat (ENT), Rui'an People's Hospital,
Rui'an, Zhejiang, China

SUMMARY. Mecobalamin (Methylcobalamin, MeCbl, or MeB12) is a cobalamin, a form of vitamin B12. Mecobalamin has been reported to exert some pharmacological activities, including the treatment of ear-nose-throat (ENT) diseases. This study aims to investigate the inhibition potential of mecobalamin towards three important drug-metabolizing enzymes (DMEs) cytochrome P450 (CYP) 3A4, carboxylesterase (CES) 1, and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *In vitro* incubation system for human liver microsomes (HLMs)-catalyzed midazolam metabolism, HLMs-catalyzed hydrolysis metabolism of 2-(2-benzoyl-3-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT), and recombinant UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was used to determine the inhibition of mecobalamin towards the activity of CYP3A4, CES1, and UGT1A1. The results were as followed: 1) 100 μ M of mecobalamin inhibited approximately 20% activity of CYP3A4; 2) 100 μ M of mecobalamin inhibited more than 20% activity of CES1; 3) 100 μ M of mecobalamin exhibited the strongest inhibition towards UGT1A1, with approximately 90% activity inhibition. In conclusion, this study demonstrated the inhibition of mecobalamin on three major types of drug-metabolizing enzymes (DMEs). Mecobalamin exhibits weak inhibition towards CYP3A4 and CES1, and strong inhibition towards UGT1A1. These results indicated potential drug-drug interaction (DDI) between mecobalamin and clinical drugs mainly undergoing the metabolism mediated by these three DMEs.

RESUMEN. La mecobalamina (metilcobalamina, MeCbl o MeB12) es una forma de vitamina B12. Se ha informado que mecobalamina ejerce algunas actividades farmacológicas, incluido el tratamiento de enfermedades de nariz, garganta y oídos (ENT). Este estudio tiene como objetivo investigar el potencial de inhibición de la mecobalamina frente a tres importantes enzimas metabolizadoras de fármacos (DMEs): citocromo P450 (CYP) 3A4, carboxilesterasa (CES) 1 y UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. Se usaron sistemas de incubación *in vitro* para el metabolismo de midazolam catalizado por microsomas de hígado humano (HLMs), metabolismo de hidrólisis de 2-(2-benzoil-3-metoxifenil) benzotiazol (BMBT) catalizado por HLMs y glucuronidación de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 recombinante de 4-metilumbeliferona (4-MU) para determinar la inhibición de la mecobalamina frente a la actividad de CYP3A4, CES1 y UGT1A1. Los resultados fueron los siguientes: 1) 100 μ M de mecobalamina inhibieron aproximadamente el 20% de actividad de CYP3A4; 2) 100 μ M de mecobalamina inhibieron más del 20% de la actividad de CES1; 3) 100 μ M de mecobalamina exhibieron la inhibición más fuerte hacia UGT1A1, con aproximadamente 90% de inhibición de la actividad. En conclusión, este estudio demostró la inhibición de la mecobalamina en tres tipos principales de enzimas metabolizadoras de fármacos (DME). Mecobalamina muestra una inhibición débil hacia CYP3A4 y CES1, y una fuerte inhibición hacia UGT1A1. Estos resultados indicaron una posible interacción fármaco-fármaco (DDI) entre la mecobalamina y los fármacos clínicos que sufren principalmente el metabolismo mediado por estas tres DMEs.

KEY WORDS: carboxylesterase (CES) 1, cytochrome P450 (CYP) 3A4, ear-nose-throat (ENT) diseases, mecobalamin, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

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