



## Mice is a Good Model to Predict Alpinetin-Irinotecan Interaction in Humans

Yanyang TU <sup>1</sup> #, Ming-Lian YU <sup>2</sup> #, Hui LIU <sup>1</sup>, Zhaobo LI <sup>1</sup>, Pengxing ZHANG <sup>1</sup>,  
Feiyang FAN <sup>1</sup>, Lei ZHANG <sup>1</sup>, Weitao ZENG <sup>1</sup>, & Yongsheng ZHANG <sup>3</sup> \*

<sup>1</sup> Department of Experimental Surgery, Tangdu Hospital,  
Fourth Military Medical University, Xi'an City, 710038 China

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, The Military General Hospital of Beijing PLA, Beijing, 100700, China

<sup>3</sup> Department of Administrative, Tangdu Hospital,  
Fourth Military Medical University, Xi'an City, 710038 China

**SUMMARY.** The toxicity of irinotecan is highly correlated with the activity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 which catalyze the metabolic elimination of irinotecan's active metabolite SN-38. The inhibition of UGT1A1 activity can significantly increase the toxicity of irinotecan. The present study aims to investigate the potential drug-drug interaction between irinotecan and flavonoid component alpinetin. Human intestinal microsomes (HIMs) and mice intestinal microsomes (MIMs)-catalyzed SN-38 glucuronidation was used as the evaluation system for the inhibition of alpinetin towards SN-38 glucuronidation. For HIMs-catalyzed SN-38 glucuronidation reaction, the reaction velocity varied at the different concentrations of alpinetin. With the increased concentration of alpinetin, the reaction rate decreased, but the reaction velocity increased with the increased concentration of SN-38. Dixon plot showed that the intersection point was located in the second quadrant, indicating the competitive inhibition of alpinetin towards HIMs-catalyzed SN-38 glucuronidation. Through the non-linear fitting using competitive inhibition equation, the inhibition kinetic parameter ( $K_i$ ) was calculated to be  $0.8 \mu\text{M}$ . The inhibition of alpinetin towards the glucuronidation of SN-38 in MIM incubation system exhibited the same inhibition type and similar inhibition parameter, indicating that mice is a good animal model to predict alpinetin-irinotecan interaction in human.

**RESUMEN.** La toxicidad del irinotecán está altamente correlacionada con la actividad de UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1, que cataliza la eliminación metabólica del metabolito activo del irinotecán SN-38. La inhibición de la actividad de UGT1A1 puede aumentar significativamente la toxicidad de irinotecán. El presente estudio tiene como objetivo investigar el potencial de interacción farmacológica entre el irinotecán y el flavonoide alpinetina. Se utilizaron microsomas humanos intestinales (HIMs) y de ratones (MIMs) que catalizan la glucuronidación del SN-38 como sistema de evaluación de la inhibición de alpinetina sobre la glucuronidación del SN-38. En el caso de HIMs, la velocidad de reacción varió en las diferentes concentraciones de alpinetina. Con el aumento de la concentración de alpinetina, la velocidad de reacción disminuye, pero aumenta con el aumento de la concentración de SN-38. El gráfico de Dixon mostró que el punto de intersección se encuentra en el segundo cuadrante, lo que indica que la inhibición de alpinetina sobre la glucuronidación de SN-38 en HIMs es de tipo competitivo. A través de la conexión no lineal utilizando la ecuación de inhibición competitiva, el parámetro cinético de inhibición ( $K_i$ ) se calculó que era  $0,8 \mu\text{M}$ . En el sistema de incubación MIM La inhibición de la alpinetina sobre la glucuronidación del SN-38 exhibió el mismo tipo de inhibición y un parámetro de inhibición similar, lo que indica que los ratones constituyen un buen modelo animal para predecir la interacción alpinetina-irinotecán en humanos.

**KEY WORDS:** Alpinetin, Animal model, Drug-drug interaction, Irinotecan.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zhangyongsheng979@gmail.com