



Comparison of the Inhibition Behavior of Benzbromarone on Liver Metabolic Capability Between Health People and Patients with Liver Cancers

Kai CHEN¹, Jin-Yan LIU², & Li LEI³*

¹ Department of General Surgery, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830011, China

² Department of pharmacy, the Xinjiang Uygur Autonomous Region people's Hospital, Urumqi, 830001, China

³ Department of pharmacy, The first people's Hospital of Urumqi, Urumqi, 830000, China

SUMMARY. Liver is an important drug-metabolizing organ, and cancers might affect the metabolic capability of drugs in the liver. Benzbromarone is a routine medicine for the treatment of hyperuricaemia available in a number of countries. This study aims to determine the inhibition of benzbromarone on the activity of UGT1A6 and UGT1A9 using two types of incubation system, recombinant UGT1A6 or UGT1A9-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) and human liver microsomes (HLMs)-catalyzed glucuronidation of serotonin (for UGT1A6) and propofol (for UGT1A9). The inhibition potential was compared between normal HLMs and tumor HLMs. Compared with control group, 100 μ M of benzbromarone treatment inhibited 99.7% activity of UGT1A6 ($p < 0.001$). The activity of UGT1A9 was inhibited by 87.4% at 100 μ M of benzbromarone ($p < 0.001$). Compared with normal HLMs, the inhibition extent of benzbromarone towards serotonin glucuronidation was weaker in tumor HLMs incubation mixture ($p < 0.001$). The similar situation was also observed for the inhibition of benzbromarone on glucuronidation of propofol. In the tumor HLMs incubation mixture, 100 μ M of benzbromarone inhibited 40.2% activity of propofol glucuronidation, which was weaker than the inhibition of benzbromarone towards propofol glucuronidation in normal HLMs incubation mixture. In conclusion, close monitoring of the plasma concentration of serotonin and propofol when co-dosed with benzbromarone in the patients with cancers.

RESUMEN. El hígado es un importante órgano metabolizador de fármacos, y el cáncer puede afectar la capacidad metabólica de los fármacos en el hígado. La benzbromarona es un medicamento usado para el tratamiento de la hiperuricemia, disponible en varios países. Este estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de benzbromarona sobre la actividad de UGT1A6 y UGT1A9 utilizando dos tipos de sistema de incubación: la glucuronidación de 4-metilumbeliferona (4-MU) catalizada por UGT1A6 o UGT1A9 recombinante y la glucuronidación de serotonina catalizada por microsomas hepáticos humanos (HLMs) (para UGT1A6) y propofol (para UGT1A9). El potencial de inhibición se comparó entre HLMs normales y HLM tumorales. En comparación con el grupo control, 100 μ M de tratamiento de benzbromarona inhibió 99,7% de la actividad de UGT1A6 ($p < 0,001$). La actividad de UGT1A9 fue inhibida por 100 μ M de benzbromarona ($p < 0,001$) en un 87,4%. En comparación con los HLMs normales, el grado de inhibición de benzbromarona hacia la glucuronidación de serotonina fue más débil en la mezcla de incubación de HLMs tumorales ($p < 0,001$). Una situación similar se observó también para la inhibición de la benzbromarona sobre la glucuronidación de propofol. En la mezcla de incubación de HLMs tumorales, 100 μ M de benzbromarona inhibió el 40,2% de actividad de la glucuronidación de propofol, que era más débil que la inhibición de la benzbromarona sobre la glucuronidación de propofol en una mezcla de incubación de HLMs normales. En conclusión, debe mantenerse una estrecha vigilancia de la concentración plasmática de serotonina y propofol cuando se co-administran con benzbromarona en los pacientes con cáncer.

KEY WORDS: benzbromarone, cancers, drug-drug interaction (DDI), propofol, serotonin, UDP-glucuronosyl-transferase (UGT) 1A6 and 1A9.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Lilei19760818@sina.com