



Influences of *Brucea javanica* Oil Emulsion on CYP Enzymes in Rats

Xiaojun SHI 1, Dedong ZHU 1, Zhe WANG 1, Gang YUAN 1,
Bo ZHU 2, Denggao YUAN 1 & Ling LI 1,*

¹ Live Oncology, ² Pharmacy Department, HwaMei Hospital,
University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo, China

SUMMARY. The aim of this study was to assess the influence of *Brucea javanica* oil emulsion (BJOE) on the activities of the drug-metabolizing enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in rats. The activities of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 were measured using specific probe drugs. After pretreatment for 1 week with BJOE or physiological saline (control group), probe drugs phenacetin (5.0 mg/kg; CYP1A2 activity), tolbutamide (1.0 mg/kg; CYP2C9 activity), omeprazole (10 mg/kg; CYP2C19 activity), metoprolol (20mg/kg; CYP2D6 activity), and midazolam (10 mg/kg; CYP3A4 activity) were administered to rats by oral administration. The blood was then collected at different times for ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) analysis. The data showed that BJOE exhibited an inhibitory effect on CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 by increasing $t_{1/2}$, C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$, and decreasing CL/F compared with those of the control group. However, no significant changes in CYP1A2 and CYP2C9 activities were observed. In conclusion, the results indicate that BJOE could inhibit CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4, which may affect the disposition of medicines primarily dependent on these pathways. Our work may be the basis of related herb-drug interactions in the clinic.

RESUMEN. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de la emulsión de aceite de *Brucea javanica* (BJOE) en las actividades de las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 en ratas. Las actividades de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 se midieron utilizando fármacos de sonda específicos. Después del pretratamiento durante 1 semana con BJOE o solución salina fisiológica (grupo de control), los fármacos de sonda fenacetina (5,0 mg/kg; actividad CYP1A2), tolbutamida (1,0 mg/kg; actividad CYP2C9), omeprazol (10 mg/kg; actividad CYP2C19), El metoprolol (20 mg/kg; actividad de CYP2D6) y el midazolam (10 mg/kg; actividad de CYP3A4) se administraron a ratas mediante administración oral. La sangre se recolectó en diferentes momentos para un análisis de espectrometría de masas tandem (UPLC-MS/MS) mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento. Los datos mostraron que BJOE exhibió un efecto inhibitorio sobre CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 al aumentar $t_{1/2}$, C_{max} y $AUC_{(0-\infty)}$, y disminuir la CL/F en comparación con los del grupo de control. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en las actividades de CYP1A2 y CYP2C9. En conclusión, los resultados indican que BJOE podría inhibir CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, lo que puede afectar la disposición de los medicamentos que dependen principalmente de estas vías. Nuestro trabajo puede ser la base de las interacciones relacionadas entre la hierba y el medicamento en la clínica.

KEY WORDS: *Brucea javanica* oil emulsion, CYP, cocktail, plasma. UPLC-MS/MS.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: 1559602943@qq.com