



## The Utilization Risk of Rivaroxaban in the Anti-Glioma Therapy Regimen

Hongqiang ZHANG <sup>1</sup>, Hengjun LIU <sup>2</sup>, Feng XU <sup>2</sup>, & Bo ZHANG <sup>1</sup> \*

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University,  
467 Zhong Shan Road, 116023, Dalian, People's Republic of China.

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, General Hospital of Shenyang Military Region,  
No. 83 of Wenhua Road, 110016, Shenyang, People's Republic of China.

**SUMMARY.** Glioma is the top risky disease threatening the health of humans, and irinotecan is the promising drug to treat glioma. The present study aims to investigate the drug-drug interaction between rivaroxaban and irinotecan through determining the inhibition of rivaroxaban towards the glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38) which is the active metabolite of irinotecan. The inhibition of rivaroxaban towards human liver microsomes (HLMs)-catalyzed glucuronidation of SN-38 was determined. The concentration-dependent inhibition of rivaroxaban towards SN-38 glucuronidation was observed, with the residual activity to be 95, 85, 79, 70, 60, 55, 45, 38, 30, 26, and 20% at 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 160, 180, 200, and 240  $\mu\text{M}$  of rivaroxaban. The intersection point was located in the vertical axis of Lineweaver-Burk plot, indicating the competitive inhibition of rivaroxaban towards the glucuronidation of SN-38. Through fitting the slopes from Lineweaver-Burk towards the concentration of rivaroxaban, the fitting equation was  $y = 0.001x + 0.1132$ . The inhibition kinetic parameter (Ki) value was calculated to be 113.2  $\mu\text{M}$ . In conclusion, the inhibition of rivaroxaban towards the glucuronidation of SN-38 was demonstrated in the present study, indicating the potential irinotecan-rivaroxaban interaction.

**RESUMEN.** El glioma es la principal enfermedad que amenaza la salud de los seres humanos, e irinotecán es el fármaco prometedor para el tratamiento del glioma. El presente estudio tiene como objetivo investigar la interacción fármaco-fármaco entre rivaroxaban e irinotecán a través de la determinación de la inhibición de rivaroxaban hacia la glucuronidación de 7-etil-10-hidroxi-camptotecina (SN-38), que es el metabolito activo del irinotecán. Se determinó la inhibición de rivaroxaban hacia la glucuronidación catalizada de SN-38 en microsomas hepáticos humanos (HLM). Se observó la inhibición dependiente de la concentración de rivaroxaban hacia la glucuronidación de SN-38, con actividad residual del 95, 85, 79, 70, 60, 55, 45, 38, 30, 26 y 20% a los 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 160, 180, 200, y 240  $\mu\text{M}$  de rivaroxaban. El punto de intersección se encuentra en el eje vertical del gráfico de Lineweaver-Burk, indicando la inhibición competitiva de rivaroxaban hacia la glucuronidación de SN-38. Mediante la incorporación de las pendientes de Lineweaver-Burk a la concentración de rivaroxaban, la ecuación de ajuste fue  $y = 0.001x + 0.1132$ . El parámetro cinético valor de inhibición (Ki) se calculó en 113,2  $\mu\text{M}$ . En conclusión, la inhibición de rivaroxaban hacia la glucuronidación de SN-38 se demostró en el presente estudio, lo que indica la posible interacción irinotecán-rivaroxaban.

**KEY WORDS:** drug-drug interaction, 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38), irinotecan, rivaroxaban.

\* Author to whom corresponding should be addressed. E-mail: bdalianmedicalun@163.com