



Drug-Drug Interaction between Clopidogrel and Neobavaisoflavone, Corylifolinin, and Coryfolin

Yi-Qun ZHANG ¹*, Qiu-Jie LI ¹, & Ming-Lian YU ²

¹ Department of cardiology, Xi'an No.1 Hospital, Xi'an, 710002, China

² Department of Pharmacy, General Hospital of Beijing Military Region, Beijing, China

SUMMARY. Clopidogrel, sold under the name Plavix by Sanofi and Bristol-Myers Squibb, has been clinically utilized to inhibit blood clots in a variety of conditions such as peripheral vascular disease, coronary artery disease, and cerebrovascular disease. *Fructus Psoraleae* (bu-gu-zhi in China) has the therapeutic potential towards coronary artery disease. The present study aims to determine the inhibition of *Fructus Psoraleae*'s compounds towards human carboxyl esterase 1 (CES1)-catalyzed metabolic inactivation pathway of clopidogrel. Neobavaisoflavone, corylifolinin, and coryfolin (100 μ M) was utilized to screen the inhibition towards human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis metabolism of clopidogrel, and the results showed all the tested compounds exhibited significant inhibition towards hydrolysis metabolism of clopidogrel. Concentration-dependent inhibition behavior was furtherly found. Therefore, the co-administration of *Fructus Psoraleae* might increase the therapeutic function of clopidogrel through inhibiting the inactivation metabolic reaction of clopidogrel.

RESUMEN. El clopidogrel, producido Sanofi y Bristol-Myers Squibb bajo el nombre de Plavix, ha sido utilizado clínicamente para inhibir la formación de coágulos de sangre en patologías tales como enfermedad vascular periférica, enfermedad de la arteria coronaria y enfermedad cerebrovascular. *Fructus Psoraleae* (bu-gu-zhi, en China) tiene potencial terapéutico sobre la enfermedad de la arteria coronaria. El presente estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de los compuestos de *Fructus Psoraleae* sobre la carboxilo esterasa humana 1 (CES1), que cataliza la inactivación metabólica de clopidogrel. Para ello 100 μ M de neobavaisoflavona, corylifolinina y coryfolina se utilizaron para ensayar sus efectos sobre la inhibición catalizada por microsomas hepáticos humanos del metabolismo de hidrólisis del clopidogrel. Los resultados mostraron que todos los compuestos ensayados exhibieron inhibición significativa hacia el metabolismo de hidrólisis de clopidogrel, encontrándose además que el comportamiento de inhibición era dependiente de la concentración. Por lo tanto, la co-administración de *Fructus Psoraleae* podría aumentar la función terapéutica de clopidogrel a través de la inhibición de la reacción de su inactivación metabólica.

KEY WORDS: clopidogrel, cytochrome P450 (CYP) 2C19, *Fructus Psoraleae*, human carboxyl esterase 1 (CES1).

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Yuminglian137@163.com