

Clinical Herb-Drug Interaction between Psoralen and Trifluoperazine

Legang XUE¹ & Erhong ZHENG^{2,*}

¹ Department of Pharmacy, Huai'an Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University and Huai'an Second People's Hospital, 62 Huaihai Road South, Huai'an, Jiangsu 223002 China

² Department of Pharmacy, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, 6 Beijing Road West, Huai'an, Jiangsu 223300, P.R.China

SUMMARY. Drug-drug interaction remains to be a severe problem that limits the clinical utilization of drugs and R&D of new drug candidates. The present study aims to evaluate the inhibitory effect of psoralen on the activity of UGT1A4, which was assayed using human liver microsomes (HLMs)-catalyzed glucuronidation of trifluoperazine (TFP). Under the analytical conditions used, TFP and its glucuronide were eluted at 9.3 and 3.7 min, respectively. Psoralen 100 μM significantly inhibited UGT1A4-catalyzed glucuronidation of TFP ($p < 0.05$). Furthermore, concentration-dependent inhibition of psoralen on the activity of UGT1A4 was demonstrated. Lineweaver-Burk plot was drawn using $1/\text{peak area}$ versus $1/[\text{TFP}]$, and intersection point was located in the vertical axis, indicating the competitive inhibition of psoralen on UGT1A4. The slopes of the lines in the Lineweaver-Burk plot were calculated, and drawn versus the concentrations of psoralen. Through using this plot method, the inhibition kinetic parameter (K_i) was calculated to be 10 μM . In conclusion, clinical drug-drug interaction between psoralen and trifluoperazine (TFP) was demonstrated in this study. Additionally, the metabolic disruption effect of psoralen on clinical drugs or endogenous substances mainly undergoing UGT1A4-catalyzed metabolism.

RESUMEN. La interacción fármaco-fármaco sigue siendo un problema grave que limita la utilización clínica de los medicamentos y la I+D de nuevos fármacos. El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto inhibitorio del psoraleno sobre la actividad de UGT1A4 que fue determinada midiendo la glucuronidación de trifluoperazina (TFP) catalizada por microsomas de hígado humano (HLMs). En las condiciones analíticas utilizadas, TFP y su glucurónido eluyeron a 9,3 y 3,7 min, respectivamente. Psoraleno 100 μM inhibió significativamente la glucuronidación de la TFP catalizada por UGT1A4 ($p < 0,05$). Además, se demostró la inhibición dependiente de la concentración de psoraleno en la actividad de UGT1A4. El diagrama de Lineweaver-Burk fue dibujado usando el área $1/\text{pico}$ en función de $1/[\text{TFP}]$, y el punto de intersección se encuentra en el eje vertical, lo que indica la inhibición competitiva de psoraleno sobre UGT1A4. Las pendientes de las líneas en la gráfica de Lineweaver-Burk se calcularon y dibujaron contra las concentraciones de psoraleno. Mediante el uso de este método, el parámetro cinético de inhibición (K_i) se calculó que era 10 μM . En conclusión, en este estudio se demostró la interacción fármaco-fármaco clínica entre psoraleno y TFP. Además, se comprobó el efecto de la interrupción metabólica de psoraleno en las drogas o sustancias endógenas clínicas sometidas principalmente al metabolismo catalizado por UGT1A4.

KEY WORDS: drug-drug interaction, UDP-glucuronosyltransferases (UGT) 1A4, psoralen.

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